

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97181372.8

C07D401/04  
C07D471/04 C07D487/04  
A61K 31/44 A61K 31/505  
//(C07D471/04,22  
1:00,209:00)  
(C07D487/04,241:  
00,209:00)

[43]公开日 2000年3月8日

[11]公开号 CN 1246856A

[22]申请日 1997.11.18 [21]申请号 97181372.8

[30]优先权

[32]1996.11.19 [33]US [31]60/031,207

[86]国际申请 PCT/US97/21344 1997.11.18

[87]国际公布 WO98/22457 英 1998.5.28

[85]进入国家阶段日期 1999.7.13

[71]申请人 安姆根有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 J·A·扎布罗基 小 E·塔尔顿

J·P·里兹 N·B·曼特罗

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

权利要求书 64 页 说明书 150 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 芳基和杂芳基取代的稠合吡咯抗炎药

[57]摘要

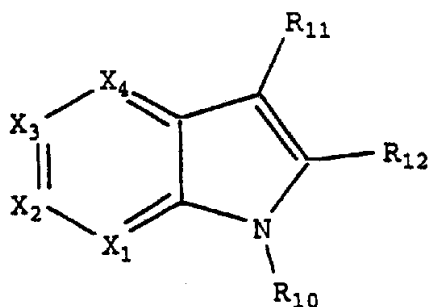
本发明包括一类新的芳基和杂芳基取代的稠合吡咯化合物,这类化合物可以用于预防和治疗疾病或紊乱,如由 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和/或 IL-8 介导的疾病以及其它疾病;像疼痛和糖尿病。具体地讲,本发明的化合物可以用于预防和治疗涉及炎症的疾病或紊乱。因此,本发明也包括含有本发明化合物的药用组合物。用本发明的化合物和组合物预防和治疗炎症以及其它疾病如疼痛和糖尿病的方法、用于制备本发明化合物的中间体和用于此方法中的中间体。

ISSN 1008-4274



## 权 利 要 求 书

1. 下式的化合物或其药学上可接受的盐:



5

其中:

$X_1$  为 N、CH 或  $CR_1$ ;  $X_2$  为 N、CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 N、CH 或  $CR_3$ ; 和  $X_4$  为 N、CH 或  $CR_4$ ; 前提为至少  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  之一为 N 或 CH, 且  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  中不超过两个为 N;

10

其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  独立为  $-Z-Y$ , 前提为 (1)  $R_2$  和  $R_4$  不都是取代的或未取代的氨基; (2) 在每个  $-Z-Y$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3; 和 (3) 在  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 4;

其中每个 Z 独立为

15

(1) 键;

(2) 任选被下列基团取代的烷基、链烯基或炔基 (a) 1 - 3 个氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基或卤代, 和 (b) 1 - 2 个杂环基、芳基或杂芳基, 这些基团任选被 1 - 3 个下列基团取代: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、卤代、烷基或卤代烷基;

20

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基: 氨基、烷氨基、二



烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷基；或

- (4) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、卤代、烷基或卤代烷基；

每个 Y 独立为

(1) 氢，前提为 Z 不为键；

(2) 卤代、氟基或硝基；

(3)  $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$  或  $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ ；

(4)  $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$ 、 $-O-C(O)-NR_5R_{21}$  或  $-O-C(O)-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ ；

(5)  $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ ；或

(6)  $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ；

其中每个  $R_5$  独立为

(1) 氢；

(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的烷基、链烯基或炔基：氨基、烷氨基、二烷氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基或卤代；或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、环烷基或环烷基烷基：氨基、烷氨基、二烷氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷基；且

其中每个  $R_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的烷基、链烯基或炔基：-



CO<sub>2</sub>R<sub>23</sub>、氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、N-(烷氧基羰基)-N-(烷基)氨基、氨基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氟基、卤代或任选被1-3个下列基团取代的芳烷氧基、芳烷硫基、芳烷基磺酰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、链烷酰基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氟基、卤代、烷基或卤代烷基；

(2) 任选被1-3个下列基团取代的杂环基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷基；或

(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、卤代、叠氮基、烷基或卤代烷基；

每个 R<sub>21</sub> 独立为氢或 R<sub>20</sub>；

每个 R<sub>22</sub> 独立为

(1) 氢；

(2) 任选被1-3个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基任取代的烷基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氟基、卤代、烷基或卤代烷基；或

(3) 任选1-3个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氟基、卤代、烷基或卤代烷基；及

每个  $R_{23}$  独立为氢或烷基、或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤代、烷基或卤代烷基；和  
 $R_{10}$  为 H、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$ 、 $-C(O)-OR_{30}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$  或  $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$  基团；

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立为任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基：

(1)  $R_{30}$ ；

(2) 卤代或氰基；

(3)  $-C(O)R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$  或  $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ ；

(4)  $-OR_{29}$ 、 $-O-C(O)-R_{29}$ 、 $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$  或  $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ ；

(5)  $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$  或  $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ；

或

(6)  $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$  或  $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ ；

前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 1；

其中每个  $R_{30}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的烷基、链烯基或炔基：-

$NR_{31}R_{31}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳烷氧基、芳烷硫基、芳烷基磺酰基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤代、烷基或卤代烷基；



(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基; 或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、卤代、烷基或卤代烷基;

每个  $R_{29}$  独立为氢或  $R_{30}$ ;

每个  $R_{31}$  和  $R_{32}$  各自独立为

(1) 氢;

(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选取代的烷基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基; 或

(3) 任选 1 - 3 个下列基团取代的芳基、杂芳基、杂环基或环烷基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基; 和

其中每个  $R_{33}$  独立为

(1) 氢; 或

(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基任选取代的烷基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基、烷基或卤代烷基; 和

前提为当每个  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  代表碳原子时, 那么  $R_{11}$  为取代的芳基,  $R_{12}$  为杂芳基, 或  $R_{11}$  为杂芳基,  $R_{12}$  为取代的芳基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为 N、CH 或  $CR_1$ ;  $X_2$  为 N、CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 N、CH 或  $CR_3$ ;

和  $X_4$  为 N、CH 或  $CR_4$ ；前提为至少  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  之一为 N 或 CH，且  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  中不超过两个为 N；

其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  独立为 -Z-Y，前提为(1)  $R_2$  和  $R_4$  不都是取代的或未取代的氨基；(2) 在每个 -Z-Y 中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3；和(3)在  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 4；

每个 Z 独立为

(1) 键；

(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基、 $C_2$ - $C_8$  链烯基或  $C_2$ - $C_8$  炔基：氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基：氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基：氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；或

(4) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；

每个 Y 独立为

- (1) 氢, 前提为 Z 不为键;
- (2) 卤代、氟基或硝基;
- (3)  $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-R_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$  或  $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ ;
- (4)  $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$ 、 $-O-C(O)-NR_5R_{21}$  或  $-O-C(O)-NR_{22}-S(O)_2-$   
 $R_{20}$ ;
- (5)  $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-$   
 $C(O)-R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-$   
 $NR_5R_{21}$ ; 或
- (6)  $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-$   
 $NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-$   
 $S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

每个  $R_5$  独立为

- (1) 氢;
- (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_8$  烷基、 $C_2-C_8$  链烯基或  
 $C_2-C_8$  炔基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、羟基、  
 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基或卤代; 或
- (3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基、杂芳基、芳基- $C_1-C_4-$   
烷基、杂芳基- $C_1-C_4-$ 烷基、杂环基、杂环基- $C_1-C_4-$ 烷基、 $C_3-C_8$   
环烷基或  $C_3-C_8$ -环烷基- $C_1-C_4-$ 烷基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二-  
 $(C_1-C_4$  烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟  
基、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基;

每个  $R_{20}$  独立为

- (1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_8$  烷基、 $C_2-C_8$  链烯基或  
 $C_2-C_8$  炔基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)  
氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、N- $(C_1-$   
 $C_4$  烷氧基)羰基)-N- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、氨基羰基氨基、 $C_1-C_4$   
烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$   
烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、氟基、卤代或任选被 1





- 3个下列基团取代的芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、氰基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或含有1-3个卤代基团的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；

5

(2) 任选被1-3个下列基团取代的杂环基：氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或含有1-3个卤代基团的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；或

10

(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、氰基、卤代、叠氮基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或含有1-3个卤代基团的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；

15

每个R<sub>21</sub>独立为氢或R<sub>20</sub>；

20

每个R<sub>22</sub>独立为

(1) 氢；

(2) 任选被1-3个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基任取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基：氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、氰基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或含有1-3个卤代基团的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；或

25

(3) 任选1-3个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基：氨基、



$C_1-C_4$  烷基、二- $(C_1-C_4)$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基;

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基、杂芳基、芳基- $C_1-C_4$ -烷基或杂芳基- $C_1-C_4$ -烷基：氨基、 $C_1-C_4$  烷基氨基、二- $(C_1-C_4)$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基;

$R_{10}$  为 H、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$ 、 $-C(O)-OR_{30}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$  或  $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$  基团;

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立为任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基:

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基;

(3)  $-C(O)R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$  或  $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ ;

(4)  $-OR_{29}$ 、 $-O-C(O)-R_{29}$ 、 $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$  或  $-O-C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ ;

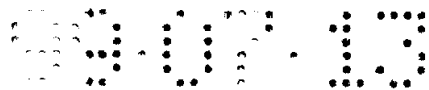
(5)  $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$  或  $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ;

或

(6)  $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$  或  $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ ;

前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 1;

每个  $R_{30}$  独立为



(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基、 $C_2-C_4$  链烯基或  $C_2-C_4$  炔基:  $-NR_{31}R_{31}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、氟基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基- $C_1-C_4$ -烷氧基、芳基- $C_1-C_4$ -烷硫基、芳基- $C_1-C_4$ -烷基磺酰基、杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基;

(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基; 或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基;

每个  $R_{29}$  独立为氢或  $R_{30}$ ;

每个  $R_{31}$  和  $R_{32}$  各自独立为

(1) 氢;

(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_3-C_8$  环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基; 或

(3) 任选 1 - 3 个下列基团取代的芳基、杂芳基、杂环基或  $C_3-C_8$



环烷基: 氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基; 和

5 每个  $R_{33}$  独立为

(1) 氢; 或

(2) 任选被1-3个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基: 氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、

10

$C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基; 和

其中杂环基为单环或双环饱和的杂环环系, 每个环含有5-8个环原子, 其中1-3个环原子为氧、硫或氮杂原子, 该环任选为部分未饱和或为苯并稠合、且任选被1-2个氧代或硫代氧代基团取代; 芳基为苯基或萘基; 杂芳基为每环含有5-6个环原子的单环或双环芳族杂环环系, 其中1-3个环原子为氧、硫或氮杂原子, 该环任选为苯并稠合或饱和的 $C_3-C_4$ -碳环稠合。

15

3. 权利要求2的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

20

每个  $Z$  独立为

(1) 键;

(2) 任选被1-3个下列基团取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_2-C_8$ 链烯基或

$C_2-C_8$ 炔基: 氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、

25

羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、卤代或任选被1-3个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、

$C_1-C_4$ 烷基、巯基、氨基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；

(3) 任选被1-2个下列基团取代的杂环基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基巯基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；或

(4) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基巯基、氨基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；

每个 $R_3$ 独立为

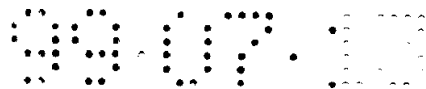
(1) 氢；

(2) 任选被1-3个下列基团取代的 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_2-C_5$ 链烯基或 $C_2-C_5$ 炔基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基巯基或卤代；或

(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基、杂芳基、芳基- $C_1-C_4$ -烷基、杂芳基- $C_1-C_4$ -烷基、杂环基、杂环基- $C_1-C_4$ -烷基、 $C_3-C_8$ 环烷基或 $C_3-C_8$ -环烷基- $C_1-C_4$ -烷基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基巯基、氨基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；

每个 $R_{20}$ 独立为

(1) 任选被1-3个下列基团取代的 $C_1-C_8$ 烷基、 $C_2-C_5$ 链烯基或 $C_2-C_5$ 炔基： $-CO_2R_{23}$ 、氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、N- $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基)-N- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基巯基、 $C_1-C_4$



烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、卤代或任选被1-3个下列基团取代的芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基；

(2) 任选被1-3个下列基团取代的杂环基：氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基；或

(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、叠氮基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基；

每个 $R_{21}$ 独立为氢或 $R_{20}$ ；

每个 $R_{30}$ 独立为

(1) 任选被1-3个下列基团取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基：

(a)  $-NR_{31}R_{31}$ ；

(b) 任选被1-3个下列基团取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基-羰基或苯氧基羰基或苯基甲氧基羰基：氨基、烷基氨基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或三氟甲基；或

(c) 羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基或任选被1-3个下列基



团取代的苯基- $C_1-C_4$ 烷氧基、苯基- $C_1-C_4$ 烷硫基、杂环基、苯基或杂芳基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；

(2) 含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；或

(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；

每个 $R_{29}$ 独立为氢或 $R_{30}$ ；

每个 $R_{31}$ 独立为

(1) 氢；或

(2) 任选被1-3个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的

$C_1-C_4$ 烷基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；和

每个 $R_{32}$ 独立为

(1) 氢；

(2) 任选被1-3个下列基团取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；或

(3) 任选1-3个下列基团取代的芳基、杂芳基、杂环基或 $C_3-C_6$ 环烷基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、



羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1 - 3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；和  
每个 $R_{33}$ 独立为氢或 $C_1-C_4$ 烷基。

5

4. 权利要求3的化合物或其药学上可接受的盐，其中

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 各自独立为-Z-Y，前提为(1) $R_2$ 和 $R_4$ 不都是取代的或未取代的氨基；(2)在每个-Z-Y中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为0 - 3；和(3)在 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为0 - 3；

10

每个Z独立为

(1) 键；

(2) 任选被1 - 3个下列基团取代的 $C_1-C_8$ 烷基或 $C_2-C_8$ 炔基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、卤代或任选被1 - 3个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1 - 3个卤代基团的 $C_1-C_2$ 卤代烷基；

15

20

(3) 任选被1 - 2个下列基团取代的杂环基：氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基或 $C_1-C_4$ 烷基；或

(4) 任选被1 - 3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1 - 3个卤代基团的 $C_1-C_2$ 卤代烷基；

25

每个Y独立为



- (1) 氢, 前提为 Z 不为键;
- (2) 卤代基团;
- (3)  $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-R_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$  或  $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ ;
- (4)  $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$  或  $-O-C(O)-NR_5R_{21}$ ;
- 5 (5)  $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ; 或
- (6)  $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

每个  $R_5$  独立为

- 10 (1) 氢;
- (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基或  $C_2-C_5$  链烯基:  
氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基或卤代; 或
- (3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基- $C_1-C_2$ -烷基、杂芳基-  
15  $C_1-C_2$ -烷基、杂环基- $C_1-C_2$ -烷基或  $C_3-C_6$ -环烷基- $C_1-C_2$ -烷基:  
氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_2$  卤代烷基;

每个  $R_{20}$  独立为

- 20 (1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_8$  烷基或  $C_2-C_5$  链烯基:  
 $-CO_2R_{23}$ 、氨基、 $C_1-C_4$  烷氧基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、N- $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基)-N- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基- $C_1-C_4$  烷氧基、芳基-  
25  $C_1-C_4$  烷硫基、芳基- $C_1-C_4$  烷基磺酰基、 $C_3-C_6$  环烷基、杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氧基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷

基磺酰氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_2$ 卤代烷基；

(2) 任选被1-2个下列基团取代的杂环基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基或 $C_1-C_4$ 烷基；或

(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、叠氮基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_2$ 卤代烷基；

每个 $R_{21}$ 独立为氢或 $R_{20}$ ；

每个 $R_{22}$ 独立为

(1) 氢；或

(2) 任选被1-3个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基：氨基、二- $(C_1-C_2$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_2$ 卤代烷基；

每个 $R_{23}$ 独立为氢或 $C_1-C_4$ 烷基、或任选被1-3个下列基团取代的苯基、杂芳基、苯基- $C_1-C_2$ -烷基或杂芳基- $C_1-C_2$ -烷基：氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_2$ 卤代烷基；

$R_{10}$ 为H、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 或 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 基团；

$R_{11}$ 和 $R_{12}$ 各自独立为任选被1-2个下列基团取代的芳基或杂芳基：

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基;

(3)  $-C(O)R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$  或  $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ ;

或

5 (4)  $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、  
 $NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$  或  $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ ;

前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基  
 的总数为 0 - 1;

每个  $R_{30}$  独立为

10 (1) 任选被下列取代的  $C_1-C_4$  烷基:

(a) 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基或二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基; 或

(b) 羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、杂环基、苯基或杂芳基, 这些基团被 1

- 3 个下列基团取代: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、

$C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、

15  $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基;

(2) 含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_2$  卤代烷基; 或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、 $C_1-C_4$

烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)

羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、

20  $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基;

每个  $R_{29}$  独立为氢或  $R_{30}$ ;

每个  $R_{31}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基; 及

每个  $R_{32}$  独立为

(1) 氢;

25 (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的

$C_1-C_4$  烷基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-$

$C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧

基、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基; 或



$C_4$ 烷基或三氟甲基;

每个  $R_5$  独立为

(1) 氢;

(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、二- $(C_1-C_2$   
5 烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基或卤代; 或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基- $C_1-C_2$ -烷基、杂芳基-  
 $C_1-C_2$ -烷基、杂环基- $C_1-C_2$ -烷基或  $C_3-C_6$ -环烷基- $C_1-C_2$ -烷基:  
氨基、二- $(C_1-C_2$  烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫  
基、甲氧基、甲硫基、氟基、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基;

10 每个  $R_{22}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基;

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯  
基、杂芳基、苯基- $C_1-C_2$ -烷基或杂芳基- $C_1-C_2$ -烷基: 氨基、二-  
 $(C_1-C_2$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、  
羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或  
15 三氟甲基;

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基:

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基;

(3)  $-C(O)R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$  或  $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ ;

20 或

(4)  $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、  
 $-NR_{31}R_{32}$ 、或  $-NR_{33}-C(O)-OR_{29}$ ;

前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基  
的总数为 0 - 1;

25 每个  $R_{30}$  独立为

(1) 任选被 1~3 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的  $C_1-C_4$   
烷基: 氨基、二- $(C_1-C_2$  烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧  
基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基;

(2) 三氟甲基; 或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基;

5 每个 R<sub>29</sub> 独立为氢或 R<sub>30</sub>;

每个 R<sub>32</sub> 独立为

(1) 氢;

(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基; 或

10

(3) 任选 1 - 3 个下列基团取代的苯基或杂芳基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基; 和

其中杂环基为含有 5 - 6 个环原子的单环饱和的杂环环系, 其中 1 - 2 个环原子为氧、硫或氮杂原子, 该环任选为苯并稠合的, 且任选被 1 - 2 个氧代或硫代氧代基团取代; 芳基为苯基或萘基; 杂芳基为含有 5 - 6 个环原子的单环芳杂环环系, 其中 1 - 2 个环原子为氧、硫或氮杂原子, 该环任选为苯并稠合的。

15

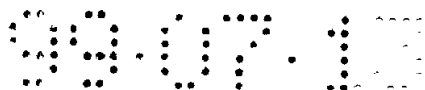
20 6. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

每个 Z 独立为

(1) 键;

(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>链烯基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷硫基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)氨基、乙酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷硫基、氟基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基; 或

25



(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)氨基、乙酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷硫基、氰基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基;

5 每个 Y 独立为

(1) 氢, 前提为 Z 不为键;

(2) 卤代基团;

(3) -C(O)-R<sub>20</sub>、-C(O)-OR<sub>21</sub> 或 -C(O)-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>;

(4) -OR<sub>21</sub>、-SR<sub>21</sub>、-S(O)-R<sub>20</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>20</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>; 或

10 (5) -NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>、-NR<sub>22</sub>-C(O)-R<sub>21</sub>、-NR<sub>22</sub>-C(O)-OR<sub>20</sub>、-NR<sub>22</sub>-C(O)-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>、-NR<sub>22</sub>-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>20</sub> 或 -NR<sub>22</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>;

每个 R<sub>5</sub> 独立为

(1) 氢;

(2) 任选被 1 - 3 个卤代基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 或

15 (3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷基或杂芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷基: 氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、甲基或三氟甲基;

每个 R<sub>20</sub> 独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基或 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>链烯基:

20 -CO<sub>2</sub>R<sub>23</sub>、氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、N-((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基)-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基、羟基、

$C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_2$  卤代烷基;

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基: 氨基、二- ( $C_1-C_4$  烷基) 氨基、( $C_1-C_4$  烷氧基) 羰基氨基、( $C_1-C_4$  烷氧基) 羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基或  $C_1-C_4$  烷基; 或

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二- ( $C_1-C_4$  烷基) 氨基、乙酰氨基、( $C_1-C_4$  烷氧基) 羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、( $C_1-C_4$  烷氧基) 羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、叠氨基、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基;

10 每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ;

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基- $C_1-C_2$ -烷基或杂芳基- $C_1-C_2$ -烷基: 氨基、二- ( $C_1-C_2$  烷基) 氨基、乙酰氨基、( $C_1-C_4$  烷氧基) 羰基氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基;

15  $R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基:

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基; 或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-OR_{29}$ ;

20 前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 1;

每个  $R_{30}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基;

(2) 三氟甲基; 或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基;



每个  $R_{29}$  独立为氢或  $R_{30}$ ;

每个  $R_{31}$  独立为氢、甲基或乙基;

每个  $R_{32}$  独立为

(1) 氢;

5 (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基或杂芳基取代的  $C_1-C_4$  烷基或  $C_1-C_2$  烷基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基; 或

(3) 任选 1 - 3 个下列基团取代的苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基。

10

7. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为 N;  $X_2$  为 CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ; 和  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ;

15 其中  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  各自独立为 -Z-Y, 前提为(1)  $R_2$  和  $R_4$  不都是取代或未取代的氨基; (2) 每个 -Z-Y 上芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3; 和(3)  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  上芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3。

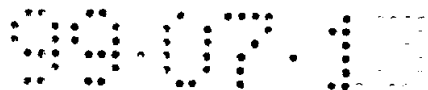
8. 权利要求 7 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

20  $R_3$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ; 和

25  $R_2$  和  $R_4$  各自独立为 -Z-Y, 前提为(1)  $R_2$  和  $R_4$  不都是取代或未取代的氨基; (2) 每个 -Z-Y 上芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3; 和(3)  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  上芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3。

9. 权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为 N;  $X_2$  为  $CR_2$ ;  $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ; 和  $X_4$  为 CH; 和



其中  $R_2$  为 -Z-Y, 前提为  $R_2$  上芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3;

$R_3$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、N-二甲基酰氨基、甲基磺酰基或氨基磺酰基;

$R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基:

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基; 或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ;

$R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基:

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基; 或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ;

前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 1。

10. 权利要求 9 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

Z 独立为

(1) 键; 或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、二- $(C_1-C_2$  烷基)氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基;

每个  $R_5$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基;

每个  $R_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_8$  烷基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、

- 5  $C_1-C_4$  烷基、二- $(C_1-C_4)$  烷基氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4)$  烷基氧基、 $(C_1-C_4)$  烷基氨基、 $N-((C_1-C_4)$  烷基氧基)- $N-(C_1-C_4)$  烷基氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷基氧基、 $C_1-C_4$  烷基硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_3-C_6$  环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、二- $(C_1-C_4)$  烷基氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4)$  烷基氧基、 $(C_1-C_4)$  烷基磺酰氨基、 $(C_1-C_4)$  烷基羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷基氧基、 $C_1-C_4$  烷基硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；
- 10 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基： $(C_1-C_4)$  烷基氧基、羟基、 $C_1-C_4$  烷基氧基、 $C_1-C_4$  烷基硫基或  $C_1-C_4$  烷基；或
- (3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基： $(C_1-C_4)$  烷基氧基、羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷基氧基、 $C_1-C_4$  烷基硫基、氟基、卤代、叠氮基、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；
- 15 每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ；  
 每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基- $C_1-C_2$ -烷基：羟基、 $C_1-C_2$  烷基氧基、 $C_1-C_2$  烷基硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；  
 $R_{10}$  为氢、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$  或  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ；
- 20  $R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基；  
 $R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基；
- 25  $R_{30}$  独立为
- (1) 任选被 1-2 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的  $C_1-C_4$  烷基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基；

(2) 三氟甲基; 或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基;

$R_{29}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基;

$R_{31}$  独立为氢、甲基或乙基;

$R_{32}$  独立为

(1) 氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基; 或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基。

11. 权利要求 10 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

Z 独立为

(1) 键; 或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基: 氨基、叔丁氧基羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤代基团;

Y 独立为

(1) 氢, 前提为 Z 不为键;

(2) 卤代基团;

(3)  $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$  或  $-C(O)-NR_5R_{21}$ ;

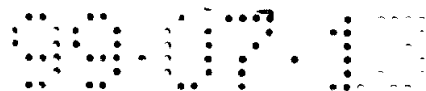
(4)  $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ; 或

(5)  $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

$R_5$  为氢;

每个  $R_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧基羰基氨基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、



丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_5-C_6$  环烷基、杂环基、苯基或杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤代、甲基或三氟甲基；

5 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基：叔丁氧基羰基、羧基或  $C_1-C_4$  烷基；或

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：叔丁氧基羰基、羧基、甲氧基、甲硫基、氟基、卤代、叠氮基、甲基或三氟甲基；

10 每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ；

每个  $R_{22}$  独立为氢或甲基；

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基；

$R_{10}$  为氢或甲基；

15  $R_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基、4-喹啉基、4-咪唑基或 4-嘧啶基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基；

$R_{12}$  为未取代的苯基或萘基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基。

20

12. 权利要求 11 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

$R_2$  独立为 Y，前提为在  $R_2$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3；

25  $R_2$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基或 N,N-二甲酰氨基；和

Y 独立为

(1) 卤代基团；



(2)  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{20}$  或  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_5\text{R}_{21}$ ;

(3)  $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{SR}_{21}$  或  $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_{20}$ ; 或

(4)  $-\text{NR}_5\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{20}$  或  $-\text{NR}_{22}-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_5\text{R}_{21}$ 。

5

13. 权利要求 12 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $\text{R}_3$  为卤代或三氟甲基;

$\text{Y}$  独立为卤代、 $-\text{NR}_5\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{21}$  或  $-\text{NR}_{22}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{20}$ ;

每个  $\text{R}_{20}$  独立为

10

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基:  $-\text{CO}_2\text{R}_{23}$ 、氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧基羰基、 $\text{N}-((\text{叔丁氧基})\text{羰基})-\text{N}-$ (甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $\text{C}_5-\text{C}_6$  环烷基、杂环基、苯基或杂芳基:

15

氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤代、甲基或三氟甲基;

(2) 任选被叔丁氧基羰基取代的杂环基; 或

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 叔丁氧基羰基、羟基、甲氧基、卤代、叠氨基、甲基或三氟甲基;

20

每个  $\text{R}_{21}$  独立为氢或  $\text{R}_{20}$ ;

$\text{R}_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基;

$\text{R}_{12}$  为未取代的苯基或被 1 - 2 个下列基团取代的苯基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲磺酰基、甲基或三氟甲基。

25

14. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $\text{X}_1$  为  $\text{N}$ ;  $\text{X}_2$  为  $\text{CH}$  或  $\text{CR}_2$ ;  $\text{X}_3$  为  $\text{CH}$  或  $\text{CR}_3$ ; 和  $\text{X}_4$  为  $\text{N}$ ;

其中  $R_2$  和  $R_3$  各自独立为  $-Z-Y$ ，前提为(1) 在每个  $-Z-Y$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为  $0 - 3$ ；和(2)在  $R_2$  和  $R_3$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为  $0 - 3$ 。

5 15. 权利要求 14 的化合物或其药学上可接受的盐，其中  $R_3$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ；

10  $R_2$  为  $-Z-Y$ ，前提为(1) 在每个  $-Z-Y$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为  $0 - 3$ ；和(2)在  $R_2$  和  $R_3$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为  $0 - 3$ ；

$R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基：

(1)  $R_{30}$ ；

(2) 卤代或氟基；或

15 (3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ；

及

$R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基：

(1)  $R_{30}$ ；

(2) 卤代或氟基；或

20 (3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ；

前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为  $0 - 1$ 。

25 16. 权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

$X_1$  为 N； $X_2$  为  $CR_2$ ； $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ；和  $X_4$  为 N；和

其中  $R_2$  为  $-Z-Y$ ，前提为在  $R_2$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为  $0 - 3$ ；

$R_3$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、N,N-二甲酰氨基、甲基磺酰基或氨基磺酰基；

Z 独立为

5

(1) 键；或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基：氨基、二- $(C_1-C_2)$  烷基)氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；

10

每个  $R_5$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基；

每个  $R_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_8$  烷基：- $CO_2R_{23}$ 、氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、N- $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基)-N- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_3-C_6$  环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；

15

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基： $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基或  $C_1-C_4$  烷基；或

20

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基： $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、叠氮基、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；

25

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ；





每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 2 个下列基团取代苯基  
- $C_1-C_2$ -烷基：羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氰基、卤代、  
 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；

$R_{10}$  为氢、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$  或  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ；

5  $R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰  
氨基、羟基、卤代、氰基、甲氧基、甲基或三氟甲基；

$R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨  
基、羟基、卤代、氰基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基  
磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基；

10  $R_{29}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、二甲氨基、  
乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基；及

$R_{32}$  独立为

(1) 氢或  $C_1-C_4$  烷基；或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基或杂芳基：氨基、二甲  
15 氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基。

17. 权利要求 16 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Z 独立为

(1) 键；或

20 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基：氨基、叔丁氧基  
羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤代基团；

Y 独立为

(1) 氢，前提为 Z 不为键；

(2) 卤代基团；

25 (3)  $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$  或  $-C(O)-NR_5R_{21}$ ；

(4)  $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ；或

(5)  $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-$   
 $NR_5R_{21}$ ；

$R_5$  为氢;

每个  $R_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_6$  烷基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧基羰基氨基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_5-C_6$  环烷基、杂环基、苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤代、甲基或三氟甲基;

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基: 叔丁氧基羰基、羟基或  $C_1-C_4$  烷基; 或

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 叔丁氧基羰基、羟基、甲氧基、甲硫基、氨基、卤代、叠氨基、甲基或三氟甲基;

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ;

每个  $R_{22}$  独立为氢或甲基;

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基;

$R_{10}$  为氢或甲基;

$R_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基、4-喹啉基、4-咪唑基或 4-嘧啶基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氨基、甲氧基、甲基或三氟甲基;

$R_{12}$  为未取代的苯基或萘基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氨基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基。

18. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为 N;  $X_2$  为 CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 N; 和  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ;

其中  $R_2$  和  $R_4$  各自独立为  $-Z-Y$ , 前提为 (1)  $R_2$  和  $R_4$  不都是取代的



或未取代的氨基；(2) 在每个-Z-Y 中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3；及(3) 在  $R_2$  和  $R_4$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3。

5 19. 权利要求 18 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

$R_4$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ；

10  $R_2$  为-Z-Y，前提为(1)  $R_2$  和  $R_4$  不都是取代的或未取代的氨基；(2) 在每个-Z-Y 中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3；及(3) 在  $R_2$  和  $R_4$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3；

$R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基：

(1)  $R_{30}$ ；

15 (2) 卤代或氰基；或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ；

及

$R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基：

(1)  $R_{30}$ ；

20 (2) 卤代或氰基；或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ；

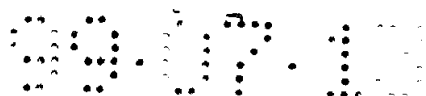
前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 1。

25

20. 权利要求 19 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

$X_1$  为 N； $X_2$  为  $CR_2$ ； $X_3$  为 N；和  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ；

其中  $R_2$  为-Z-Y，前提为(1)  $R_2$  和  $R_4$  不都是取代的或未取代的氨基；且



(2) 在  $R_2$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3;

$R_4$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、  
5 N,N-二甲酰氨基、甲基磺酰基或氨基磺酰基;

Z 独立为

(1) 键; 或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基: 氨基、二- $(C_1$ - $C_2$  烷基)氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1$ - $C_2$  烷氧基、  
10  $C_1$ - $C_2$  烷硫基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 羟基、 $C_1$ - $C_2$  烷氧基、 $C_1$ - $C_2$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或三氟甲基;

每个  $R_5$  独立为氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基;

每个  $R_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、N- $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基)-N- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2  
15 个下列基团取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基、杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或三氟甲基;

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基:  $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基或  $C_1$ - $C_4$  烷基; 或

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基:  $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代、叠

氨基、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基;

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ;

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$ 烷基、或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基- $C_1-C_2$ -烷基 : 羟基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_1-C_2$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基;

$R_{10}$  为氢、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$  或  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ;

$R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基;

$R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基;

每个  $R_{30}$  独立为

(1) 任选被 1-2 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基;

(2) 三氟甲基; 或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基;

$R_{29}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基; 及

$R_{32}$  独立为

(1) 氢或  $C_1-C_4$ 烷基; 或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基。

21. 权利要求 20 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

Z 独立为

(1) 键; 或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、叔丁氧基羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤代基团;

Y 独立为

(1) 氢, 前提为 Z 不为键;

(2) 卤代基团;

(3)  $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$  或  $-C(O)-NR_5R_{21}$ ;

(4)  $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ; 或

(5)  $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

10  $R_5$  为氢;

每个  $R_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_6$  烷基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧基羰基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_5-C_6$  环烷基、杂环基、苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤代、甲基或三氟甲基;

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基: 叔丁氧基羰基、羧基或  $C_1-C_4$  烷基; 或

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 叔丁氧基羰基、羟基、甲氧基、甲硫基、氟基、卤代、叠氮基、甲基或三氟甲基;

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ;

每个  $R_{22}$  独立为氢或甲基;

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基;

$R_{10}$  为氢或甲基;

$R_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基、4-喹啉基、4-咪唑基或 4-噻

啶基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、  
甲基或三氟甲基；及

$R_{12}$  为未取代的苯基或萘基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基：氨  
基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、  
5 甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基。

22. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐，其中  
 $X_1$  为 N； $X_2$  为 N； $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ；和  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ；  
其中  $R_3$  和  $R_4$  各自独立为 -Z-Y，前提为(1) 在 -Z-Y 中，芳基、杂芳基、  
10 环烷基和杂环基的总数为 0 - 3；及(2) 在  $R_2$  和  $R_4$  中，芳基、杂  
芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3。

23. 权利要求 22 的化合物或其药学上可接受的盐，其中  
 $R_4$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲  
15 氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-$   
 $S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ；

$R_3$  为 -Z-Y，前提为(1) 在 -Z-Y 中，芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的  
总数为 0 - 3；及(2) 在  $R_3$  和  $R_4$  中，芳基、杂芳基、环烷基和杂  
环基合并的总数为 0 - 3；

20  $R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基：

(1)  $R_{30}$ ；

(2) 卤代或氟基；或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ；

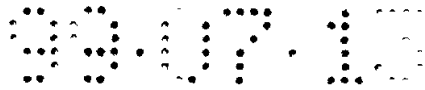
和

25  $R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基：

(1)  $R_{30}$ ；

(2) 卤代或氟基；或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-$



$S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ -或 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ;

前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 1。

5 24. 权利要求 23 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为 N;  $X_2$  为 N;  $X_3$  为  $CR_3$ ; 和  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ;

其中  $R_3$  为 -Z-Y, 前提为在  $R_3$  中, 合并的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3;

10  $R_4$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、N,N-二甲酰氨基、甲基磺酰基或氨基磺酰基;

Z 独立为

(1) 键; 或

15 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、二- $(C_1-C_2$  烷基)氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基;

每个  $R_5$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基;

20 每个  $R_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_8$  烷基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、N- $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基)-N- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2  
25 个下列基团取代的  $C_3-C_6$  环烷基、杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基、羟



基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氰基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基：( $C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基或  $C_1-C_4$ 烷基；或

5 (3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：( $C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氰基、卤代、叠氮基、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ；

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$ 烷基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基

10  $-C_1-C_2$ -烷基：羟基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_1-C_2$ 烷硫基、氰基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；

$R_{10}$  为氢、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$  或  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ；

$R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氰基、甲氧基、甲基或三氟甲基；

15  $R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氰基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基；

每个  $R_{30}$  独立为

20 (1) 任选被 1-2 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的  $C_1-C_4$ 烷基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基；

(2) 三氟甲基；或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基；

25  $R_{29}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基；及

$R_{32}$  独立为

(1) 氢或  $C_1-C_4$ 烷基；或

- (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基。

25. 权利要求 24 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

5 Z 独立为

- (1) 键; 或  
 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、叔丁氧基羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤代基团;

Y 独立为

- 10 (1) 氢, 前提为 Z 不为键;  
 (2) 卤代基团;  
 (3)  $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$  或  $-C(O)-NR_5R_{21}$ ;  
 (4)  $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ; 或  
 (5)  $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-$   
 15  $NR_5R_{21}$ ;

$R_5$  为氢;

每个  $R_{20}$  独立为

- (1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_6$  烷基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧基羰基氨基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_5-C_6$  环烷基、杂环基、苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤代、甲基或三氟甲基;  
 20 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基: 叔丁氧基羰基、羟基或  $C_1-C_4$  烷基; 或  
 25 (3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 叔丁氧基羰基、羟基、甲氧基、甲硫基、氟基、卤代、叠氮基、甲基或

三氟甲基;

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ;

每个  $R_{22}$  独立为氢或甲基;

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基;

5  $R_{10}$  为氢或甲基;

$R_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基、4-喹啉基、4-咪唑基或 4-嘧啶基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基;

10  $R_{12}$  为未取代的苯基或萘基或被 1 - 2 个下列基团取代的苯基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基。

26. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中  $X_1$  为 CH 或  $CR_1$ ;  $X_2$  为 CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 N; 和  $X_4$  为 N;

15 其中  $R_1$  和  $R_2$  各自独立为 -Z-Y, 前提为(1) 在每个 -Z-Y 中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3; 及(2) 在  $R_1$  和  $R_2$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3。

27. 权利要求 26 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

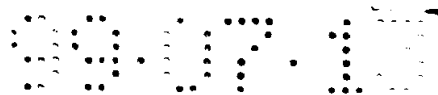
20  $R_1$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

$R_2$  为 -Z-Y, 前提为(1) 在 -Z-Y 中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3; 及(2) 在  $R_1$  和  $R_2$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3;

25  $R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基:

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基; 或



(3)  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 、 $-\text{OR}_{29}$ 、 $-\text{SR}_{29}$ 、 $-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ -或 $-\text{NR}_{33}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{29}$ ;

及

$\text{R}_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基:

(1)  $\text{R}_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基; 或

(3)  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 、 $-\text{OR}_{29}$ 、 $-\text{SR}_{29}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ 、 $-\text{NR}_{31}\text{R}_{32}$ -或 $-\text{NR}_{33}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{29}$ ;

前提为在每个  $\text{R}_{11}$  和  $\text{R}_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 1。

10

28. 权利要求 27 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$\text{X}_1$  为  $\text{CH}$  或  $\text{CR}_1$ ;  $\text{X}_2$  为  $\text{CR}_2$ ;  $\text{X}_3$  为  $\text{N}$ ; 和  $\text{X}_4$  为  $\text{N}$ ;

其中  $\text{R}_1$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、 $\text{N,N}$ -二甲酰氨基、甲基磺酰基或氨基磺酰基;

15

$\text{R}_2$  为  $-\text{Z}-\text{Y}$ , 前提为在  $\text{R}_2$  中, 合并的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3;

$\text{Z}$  独立为

(1) 键; 或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基: 氨基、二- $(\text{C}_1-\text{C}_2$  烷基)氨基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $\text{C}_1-\text{C}_2$  烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_2$  烷硫基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 羟基、 $\text{C}_1-\text{C}_2$  烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_2$  烷硫基、氟基、卤代、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基或三氟甲基;

20

每个  $\text{R}_5$  独立为氢或  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基;

25

每个  $\text{R}_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $\text{C}_1-\text{C}_8$  烷基:  $-\text{CO}_2\text{R}_{23}$ 、氨基、 $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氨基、二- $(\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基)氨基、 $\text{C}_1-\text{C}_5$  链烷酰氨基、 $(\text{C}_1-$

$C_4$  烷氧基)羰基氨基、N-(( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基)-N-( $C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_3$ - $C_6$  环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：  
 5 氨基、二-( $C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氰基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或三氟甲基；

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基：( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基或  $C_1$ - $C_4$  烷基；或

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氰基、卤代、叠氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基或三氟甲基；

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ；

15 每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基 - $C_1$ - $C_2$ -烷基：羟基、 $C_1$ - $C_2$  烷氧基、 $C_1$ - $C_2$  烷硫基、氰基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或三氟甲基；

$R_{10}$  为氢、 $R_{30}$ 、-C(O)- $R_{29}$  或 -C(O)- $NR_{31}R_{32}$ ；

20  $R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氰基、甲氧基、甲基或三氟甲基；

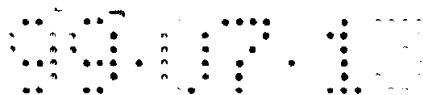
$R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氰基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基；

25  $R_{29}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基；及

$R_{32}$  独立为

(1) 氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基；或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基或杂芳基：氨基、二甲



氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基。

29. 权利要求 28 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Z 独立为

(1) 键；或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基：氨基、叔丁氧基羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤代基团；

Y 独立为

(1) 氢，前提为 Z 不为键；

(2) 卤代基团；

(3) -C(O)-R<sub>20</sub>、-C(O)-R<sub>21</sub> 或 -C(O)-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>；

(4) -OR<sub>21</sub>、-SR<sub>21</sub>、-S(O)-R<sub>20</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>20</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>；或

(5) -NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>、-NR<sub>22</sub>-C(O)-R<sub>21</sub>、-NR<sub>22</sub>-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>20</sub> 或 -NR<sub>22</sub>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>；

R<sub>5</sub> 为氢；

每个 R<sub>20</sub> 独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基：-CO<sub>2</sub>R<sub>23</sub>、氨基、甲氧基、二甲氨基、叔丁氧基羰基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤代、甲基或三氟甲基；

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基：叔丁氧基羰基、羟基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；或

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：叔丁氧基羰基、羟基、甲氧基、甲硫基、氟基、卤代、叠氮基、甲基或三氟甲基；

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ;

每个  $R_{22}$  独立为氢或甲基;

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基;

$R_{10}$  为氢或甲基;

5  $R_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基、4-喹啉基、4-咪唑基或 4-噻啶基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氰基、甲氧基、甲基或三氟甲基; 及

$R_{12}$  为未取代的苯基或萘基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氰基、甲氧基、甲硫基、  
10 甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基。

30. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为 CH 或  $CR_1$ ;  $X_2$  为 CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ; 及  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ; 前提为至少  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  中的一个为 CH;

15 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  各自独立为 -Z-Y, 前提为(1)  $R_2$  和  $R_4$  不都是取代的或未取代的氨基; (2) 在每个 -Z-Y 中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3; 及(3) 在  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3。

20 31. 权利要求 30 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为 CH;  $X_2$  为 CH;  $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ; 及  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ;

其中  $R_3$  和  $R_4$  各自独立为 -Z-Y, 前提为(1) 在每个 -Z-Y 中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3; 及(2) 在  $R_2$  和  $R_4$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3。

25

32. 权利要求 31 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$R_4$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、-

$S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

其中  $R_3$  为  $-Z-Y$ , 前提为(1) 在每个  $-Z-Y$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为  $0 - 3$ ; 及(2) 在  $R_3$  和  $R_4$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为  $0 - 3$ ;

5  $R_{11}$  为任选被  $1 - 2$  个下列基团取代的杂芳基:

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基; 或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ;

$R_{12}$  为任选被  $1 - 2$  个下列基团取代的芳基:

10

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基; 或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、

$S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ;

前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为  $0 - 1$ 。

15

33. 权利要求 32 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为  $CH$ ;  $X_2$  为  $CH$ ;  $X_3$  为  $CR_3$ ; 和  $X_4$  为  $CH$  或  $CR_4$ ;

其中  $R_3$  为  $-Z-Y$ , 前提为在  $R_3$  中, 合并的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为  $0 - 3$ ;

20

$R_4$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、 $N,N$ -二甲酰氨基、甲基磺酰基或氨基磺酰基;

$Z$  独立为

25

(1) 键; 或

(2) 任选被  $1 - 2$  个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、二- $(C_1-C_2$  烷基)氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、卤代或任选被  $1 - 2$  个下列基团取代的芳基或



杂芳基：羟基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_1-C_2$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；

每个  $R_5$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基；

每个  $R_{20}$  独立为

- 5 (1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_8$  烷基：- $CO_2R_{23}$ 、氨基、 $C_1-C_4$  烷氧基、二- $(C_1-C_4)$  烷基氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基羰基氨基、N- $(C_1-C_4)$  烷氧基羰基-N- $(C_1-C_4)$  烷基氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2
- 10 个下列基团取代的  $C_3-C_6$  环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、二- $(C_1-C_4)$  烷基氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；
- 15 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基： $(C_1-C_4)$  烷氧基羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基或  $C_1-C_4$  烷基；或
- (3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基： $(C_1-C_4)$  烷氧基羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、叠氨基、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；

20 每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ；

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基 - $C_1-C_2$ -烷基：羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；

$R_{10}$  为氢、 $R_{30}$ 、-C(O)- $R_{29}$  或 -C(O)- $NR_{31}R_{32}$ ；

25  $R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基；

$R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基

磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基；

每个  $R_{30}$  独立为

(1) 任选被 1-2 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的  $C_1-C_4$

烷基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基  
5 或三氟甲基；

(2) 三氟甲基；或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、二甲  
氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基；

$R_{29}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、二甲氨基、

10 乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基；及

$R_{32}$  独立为

(1) 氢或  $C_1-C_4$  烷基；或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基或杂芳基：氨基、二甲  
15 氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基。

15

34. 权利要求 33 的化合物或其药学上可接受的盐，其中

Z 独立为

(1) 键；或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基：氨基、叔丁氧基  
20 羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤代基团；

20

Y 独立为

(1) 氢，前提为 Z 不为键；

(2) 卤代基团；

(3)  $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$  或  $-C(O)-NR_5R_{21}$ ；

(4)  $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ；或

(5)  $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-$   
25  $NR_5R_{21}$ ；

25

$R_5$  为氢；

每个  $R_{20}$  独立为

- (1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_6$  烷基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧基羰基氨基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_5-C_6$  环烷基、杂环基、苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤代、甲基或三氟甲基;
- (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基: 叔丁氧基羰基、羟基或  $C_1-C_4$  烷基; 或
- (3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 叔丁氧基羰基、羟基、甲氧基、甲硫基、氟基、卤代、叠氮基、甲基或三氟甲基;

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ;

每个  $R_{22}$  独立为氢或甲基;

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基;

$R_{10}$  为氢或甲基;

$R_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基、4-喹啉基、4-咪唑基或 4-嘧啶基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基; 及

$R_{12}$  为未取代的苯基或萘基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基。

35. 权利要求 30 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为 CH;  $X_2$  为 CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ; 及  $X_4$  为 CH;

其中  $R_2$  和  $R_3$  各自独立为  $-Z-Y$ , 前提为(1) 在每个  $-Z-Y$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3; 及(2) 在  $R_2$  和  $R_3$  中, 芳

基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 3。

36. 权利要求 35 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

5  $R_3$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲  
氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-$   
 $S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

$R_2$  为  $-Z-Y$ , 前提为(1) 在每个  $-Z-Y$  中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环  
基的总数为 0 - 3; 及(2) 在  $R_2$  和  $R_3$  中, 芳基、杂芳基、环烷基  
和杂环基合并的总数为 0 - 3 基;

10  $R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基:

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基; 或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ;

及

15  $R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基:

(1)  $R_{30}$ ;

(2) 卤代或氟基; 或

(3)  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-$   
 $S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ;

20 前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基  
的总数为 0 - 1。

37. 权利要求 36 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

$X_1$  为  $CH$ ;  $X_2$  为  $CR_2$ ;  $X_3$  为  $CH$  或  $CR_3$ ; 及  $X_4$  为  $CH$ ; 和

25 其中  $R_2$  为  $-Z-Y$ , 前提为在  $R_2$  中, 合并的芳基、杂芳基、环烷基和杂  
环基的总数为 0 - 3;

$R_3$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲  
氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、

N,N-二甲酰氨基、甲基磺酰基或氨基磺酰基；

Z 独立为

(1) 键；或

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基：氨基、二- $(C_1-C_2$   
 5 烷基)氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、  
 $C_1-C_2$  烷硫基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或  
 杂芳基：羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氟基、卤代、  
 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；

每个  $R_5$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基；

10 每个  $R_{20}$  独立为

(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_8$  烷基：- $CO_2R_{23}$ 、氨基、  
 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-$   
 $C_4$  烷氧基)羰基氨基、N- $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基)-N- $(C_1-C_4$  烷基)  
 氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、  
 15  $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2  
 个下列基团取代的  $C_3-C_6$  环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：  
 氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧  
 基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基、羟  
 基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基  
 20 或三氟甲基；

(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基： $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基、  
 羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基或  $C_1-C_4$  烷基；或

(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基： $(C_1-C_4$  烷氧基)  
 羰基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氟基、卤代、叠  
 25 氨基、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；

每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ；

每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基  
 $-C_1-C_2$ -烷基：羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氟基、卤代、

$C_1-C_4$  烷基或三氟甲基;

$R_{10}$  为氢、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$  或  $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ ;

$R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基;

5  $R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基;

每个  $R_{30}$  独立为

10 (1) 任选被 1-2 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基;

(2) 三氟甲基; 或

(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基;

15  $R_{29}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基; 及

$R_{32}$  独立为

(1) 氢或  $C_1-C_4$  烷基; 或

20 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基。

38. 权利要求 37 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

Z 独立为

(1) 键; 或

25 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、叔丁氧基羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤代基团;

Y 独立为

(1) 氢, 前提为 Z 不为键;

- (2) 卤代基团;  
 (3)  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{21}$  或  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_5\text{R}_{21}$ ;  
 (4)  $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}_{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{20}$  或  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}_5\text{R}_{21}$ ; 或  
 (5)  $-\text{NR}_5\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{21}$ 、 $-\text{NR}_{22}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{20}$  或  $-\text{NR}_{22}-\text{S}(\text{O})_2-$   
 5  $\text{NR}_5\text{R}_{21}$ ;

$\text{R}_5$  为氢;

每个  $\text{R}_{20}$  独立为

- (1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基:  $-\text{CO}_2\text{R}_{23}$ 、氨基、  
 10 甲氨基、二甲氨基、叔丁氧基羰基氨基、N-((叔丁氧基)羰基)-N-(甲基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、  
 丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、卤代或任选  
 被 1 - 2 个下列基团取代的  $\text{C}_5-\text{C}_6$  环烷基、杂环基、苯基或杂  
 芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、  
 卤代、甲基或三氟甲基;  
 15 (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基: 叔丁氧基羰基、羟  
 基或  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基; 或  
 (3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 叔丁氧基羰  
 基、羟基、甲氧基、甲硫基、氟基、卤代、叠氮基、甲基或  
 三氟甲基;

20 每个  $\text{R}_{21}$  独立为氢或  $\text{R}_{20}$ ;

每个  $\text{R}_{22}$  独立为氢或甲基;

每个  $\text{R}_{23}$  独立为氢或  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基;

$\text{R}_{10}$  为氢或甲基;

$\text{R}_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基、4-喹啉基、4-咪唑基或 4-噻  
 25 吡啶基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、  
 甲基或三氟甲基; 及

$\text{R}_{12}$  为未取代的苯基或萘基或任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基: 氨  
 基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、

甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基。

39. 权利要求 1 的化合物, 为:

- 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)吡啶;
- 3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)吡啶;
- 6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-氨基-3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(5'-脲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(5'-脲基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(6'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(6'-氨基-1'-氧代-2-氨基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(5'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(5'-氨基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(4-碘代苯基)-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(4-碘代苯基)-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;





6-(3'-甲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-甲基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4',4'-二甲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4',4'-二甲基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(5'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(5'-氨基-1'-氧代-戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(6'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(6'-氨基-1'-氧代-己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-环己基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-环己基-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4'-叔丁氧基羰基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4'-羧基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-O-叔丁氧基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-羟基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-

氮杂-吡啶;

6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-D,L-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-(4-叔丁氧基苯基)-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-(4-羟基苯基)-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(甲基磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

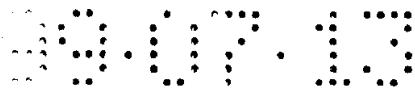
6-(2'-(5-氯代噻吩基)磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(苯基磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-N-邻苯二甲酰基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-N-邻苯二甲酰基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-4,7-二氮杂-吡啶;



- 6-(2'-N-叔丁氧基羰基-L-脯氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-L-脯氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2S'-二甲氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-二甲氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-N-甲基-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-N-甲基-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-叔丁氧基羰基异吡啶甲酰氨基(isonipecotylamino))-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-异吡啶甲酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-甲基亚磺酰基(sulfoxo)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-甲基亚磺酰基-1'-氧代-2'S-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(N,N-二叔丁氧基羰基-L-组氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(L-组氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(N-叔丁氧基羰基-3(S)1',2',3',4'-四氢-3'-异喹啉基氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;



6-(3(S)1',2',3',4'-四氫-3'-異喹啉基氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-叔丁氧基羰基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-苯基-1'-氧代-2'S-N-叔丁氧基羰基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-苯基-1'-氧代-2'S-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-叔丁氧基羰基-N-甲氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-甲氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-苯基-1'-氧代-2'(L)-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-苯基-1'-氧代-2'(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基-N-甲氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(1'-氧代-2'S-N-甲氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基-N-甲基-4-甲基-2-氨基-戊基-氨基)-

- 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'S-N-甲基-4-甲基-2-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'R-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'R-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(2-噻吩基)-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(2-噻吩基)-1'-氧代-2'-(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(4-叠氮基苯基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(4-叠氮基苯基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(3-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(3-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(D)-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(D)-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

- 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁氧基  
羰基-7-氮杂-吡啶;
- 6-(苯基甲氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(二乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-苯基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'(R,S)-苯基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'(R,S)-乙基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-氨基-5-氟代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-氨基-5-氟代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-氨基-5-溴代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(二异戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2',2'-二甲基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(异戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-乙基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-噻吩基甲氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3',3'-二苯基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(R,S)-甲基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯  
基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-  
氮杂-吡啶;
- 6-(3',3'-二甲基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮  
杂-吡啶;
- 6-(乙氧基羰基氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-  
氮杂-吡啶;
- 6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁基-

7-氮杂-吡啶; 或

6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-环己基  
甲基-7-氮杂-吡啶。

40. 药用组合物, 它包括权利要求 1 - 39 的化合物以及药学上可接受的载体。

5 41. 预防或治疗炎症的方法, 该方法包括给予有效量的权利要求 1 - 39 的化合物。

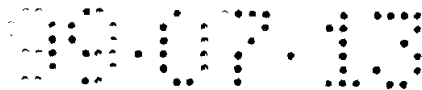
42. 预防或治疗炎症的方法, 该方法包括给予有效量的权利要求 40 的组合物。

10

43. 预防或治疗哺乳动物下列疾病的方法: 类风湿性关节炎、佩吉特氏病、骨质疏松(osteoporosis)、多发性骨髓瘤、葡萄膜炎(uveitis)、急性或慢性骨髓性白血病、胰腺 $\beta$ 细胞破坏、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎、炎性肠疾病、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、牛皮癣、节段性回肠炎、过敏性鼻炎、溃疡性结肠炎、过敏症、接触性皮炎、哮喘、肌肉退化、恶病质、Reiter 氏综合征、I 型糖尿病、II 型糖尿病、骨吸收疾病、移植物抗宿主反应、阿尔茨海默氏病、中风、心肌梗塞、缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化症、脑创伤、多发性硬化病、脑型疟、败血症、脓毒性休克、中毒性休克综合征, 15 由于 HIV-1、HIV-2、HIV-3、巨细胞病毒、流感、腺病毒、疱疹病毒或带状疱疹病毒感染引起的发烧或肌痛, 所述方法包括给予有效量的权利要求 1 - 39 的化合物。

20

44. 预防或治疗哺乳动物下列疾病的方法: 类风湿性关节炎、佩吉特氏病、骨质疏松、多发性骨髓瘤、葡萄膜炎、急性或慢性骨髓性 25



白血病、胰腺 $\beta$ 细胞破坏、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎、炎性肠疾病、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、牛皮癣、节段性回肠炎、过敏性鼻炎、溃疡性结肠炎、过敏症、接触性皮炎、哮喘、肌肉退化、恶病质、Reiter氏综合征、I型糖尿病、II型糖尿病、骨吸收疾病、移植物抗宿主反应、阿尔茨海默氏病、中风、心肌梗塞、缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化症、脑创伤、多发性硬化病、脑型疟、败血症、脓毒性休克、中毒性休克综合征, 由于HIV-1、HIV-2、HIV-3、巨细胞病毒、流感、腺病毒、疱疹病毒或带状疱疹病毒感染引起的发烧或肌痛, 所述方法包括给予有效量的权利要求40的组合物。

5

10

45. 降低TNF- $\alpha$ 和IL-1之一或两者的血浆浓度的方法, 该方法包括给予有效量的权利要求1-39的化合物。

15

46. 降低TNF- $\alpha$ 和IL-1之一或两者的血浆浓度的方法, 该方法包括给予有效量的权利要求40的组合物。

20

47. 降低IL-6和IL-8之一或两者的血浆浓度的方法, 该方法包括给予有效量的权利要求1-39的化合物。

48. 降低IL-6和IL-8之一或两者的血浆浓度的方法, 该方法包括给予有效量的权利要求40的组合物。

25

49. 预防或治疗哺乳动物糖尿病的方法, 该方法包括给予有效量的权利要求1-39的化合物以产生胰高血糖素拮抗剂作用。

50. 预防或治疗哺乳动物糖尿病的方法, 该方法包括给予有效量的权利要求40的药用组合物以产生胰高血糖素拮抗剂作用。



51. 预防或治疗哺乳动物疼痛疾病的方法，该方法包括给予有效量的权利要求 1 - 39 的化合物。

5 52. 预防或治疗哺乳动物疼痛疾病的方法，该方法包括给予有效量的权利要求 40 的药用组合物。

53. 减少哺乳动物产生前列腺素的方法，该方法包括给予有效量的权利要求 1 - 39 的化合物。

10 54. 减少哺乳动物产生前列腺素的方法，该方法包括给予有效量的权利要求 40 的药用组合物。

55. 降低哺乳动物环加氧酶活性的方法，该方法包括给予有效量的权利要求 1 - 39 的化合物。

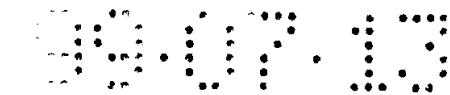
15

56. 权利要求 55 的方法，其中所述环加氧酶为 COX-2。

57. 降低哺乳动物环加氧酶活性的方法，该方法包括给予有效量的权利要求 40 的药用组合物。

20

58. 权利要求 57 的方法，其中所述环加氧酶为 COX-2。



## 说明书

### 芳基和杂芳基取代的稠合吡咯抗炎药

5

#### 本发明的背景

本发明包括一类新的化合物，这类化合物可以用于治疗疾病，如由 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和/或 IL-8 介导的疾病以及其它疾病，像疼痛和糖尿病。具体地讲，本发明的化合物可以用于预防和/或治疗涉及炎症的疾病或紊乱。具体地讲，本发明涉及新的芳基和杂芳基取代的稠合吡咯化合物、含有此类化合物的组合物以及此类化合物的使用方法。本发明也涉及制备此类化合物的方法以及用于此方法中的中间体。

10

15

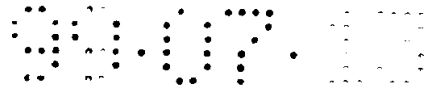
20

25

白介素 - 1(IL-1)和肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )为由各种细胞包括单核细胞和巨噬细胞对多种炎性刺激(如脂多糖 - LPS)或细胞外压力(如渗透压休克,过氧化物)响应时分泌的促炎细胞因子。TNF- $\alpha$ 和/或 IL-1 水平升高超过基础水平与多种疾病状态的介导或恶化有关，这些疾病包括类风湿性关节炎；佩吉特氏病；骨质疏松(osteoporosis)；多发性骨髓瘤；葡萄膜炎(uveitis)；急性或慢性骨髓性白血病；胰腺 $\beta$ 细胞破坏；骨关节炎；类风湿性脊椎炎；痛风性关节炎；炎性肠疾病；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；牛皮癣；节段性回肠炎；过敏性鼻炎；溃疡性结肠炎；过敏症；接触性皮炎；哮喘；肌肉退化；恶病质；Reiter 氏综合征；I 型糖尿病和 II 型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；缺血再灌注损伤；动脉粥样硬化症；脑创伤；多发性硬化病；脑型疟；败血症；脓毒性休克；中毒性休克综合征；感染引起的发烧或肌痛。TNF- $\alpha$  也可使 HIV-1、HIV-2、HIV-3、巨细胞病毒(CMV)、流感、腺病毒、疱疹病毒(包括 HSV-1、HSV-2)或带状疱疹恶化。

IL-1 水平升高超过基础水平与多种疾病状态的介导或恶化有关，这些疾病包括类风湿性关节炎；骨关节炎；类风湿性脊椎炎；痛风性

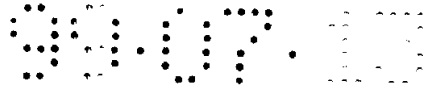




干扰点, 包括干扰转录过程、干扰转译过程、阻断可能改变蛋白转译和/或转录的信号传导以及阻断细胞释放蛋白。文献报道最可靠的作用为在体外给细胞(如单核细胞)施加一定的刺激, 则在培养基中分泌超过基础水平的一定量的 TNF 或 IL-1(注: 用酶联免疫吸附测定 ELISA 进行定量)。尽管细胞外刺激和细胞分泌 IL-1 和 TNF- $\alpha$  之间干扰的性质的证据可以通过体外生化试验提供, 但是并不能预先排除这样一个事实, 即所述化合物可能在细胞外刺激和蛋白分泌通路的待定点进行干扰。己酮可可豆碱被认为是在 IL-1 蛋白合成转录水平上干扰的化合物的一个实例。证据表明抗炎的糖皮质激素可以阻断炎症介质的转录和转译水平(Lee 等 *Circulatory Shock* 44: 97-103 (1995))。氯喹(CQ)和羟基氯喹(HCQ)可以在单核细胞的溶酶体中累积(*Borne Handbook of Cardiovascular and Anti-Inflammatory Agents* 第 27 - 104 页(1986))。CQ 和 HCQ 均可抑制软骨组织蛋白酶 B 和软骨的软骨粘蛋白酶(chondromucoprotease), 并且它们在溶酶体上具有膜稳定作用。

由于 TNF- $\alpha$  位于炎症(在炎症中 TNF- $\alpha$  水平的升高导致其它的细胞因子包括 IL-1、IL-6 和 IL-8 的水平升高)的细胞因子链的上游, 因此对 TNF- $\alpha$  产生的抑制也可以降低其它细胞因子(包括但不限于 IL-1、IL-6 和 IL-8)的水平。IL-8 与许多疾病的恶化和/或产生有关, 其中由于 IL-8 的趋化性介导大量的嗜中性粒细胞渗入到炎症或损伤(如局部缺血)部位, 所述疾病包括(但不限于): 哮喘、炎性肠疾病、牛皮癣、成人呼吸窘迫综合征、心脏和肾脏再灌注损伤、血栓形成和肾小球性肾炎。除对嗜中性粒细胞的趋化性作用外, IL-8 也具有活化嗜中性粒细胞的能力。因此, IL-8 水平降低将导致嗜中性粒细胞渗入减少。报道的证据表明 P-38 在 TNF 诱导的 IL-6 产生的转录活化(见: Walter Fiers *EMBO Journal* 1996, 第 15 卷, 第 1914 - 23 页)和 IL-8 产生的转录活化(Dinarello, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1995 第 92 卷, 第 12230 - 4 页)中均起作用。

在类风湿性关节炎中, IL-1 和 TNF- $\alpha$  均可诱导滑液细胞



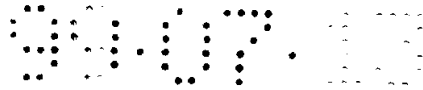
(synoviocyte)和软骨细胞产生在关节炎的关节中导致组织破坏的胶原酶和中性蛋白酶。在关节炎模型(由胶原酶在大鼠和小鼠中诱导的关节炎(CIA))中,在CIA诱导前或诱导后关节内给予TNF- $\alpha$ 导致加速关节炎的发作和该病更严重的病程(Brahn等 *Lymphokine Cytokine Res.* (11): 253-256, (1992); 和 Cooper *Clin. Exp. Immunol.* 898: 244-250, (1992))。

据报道TNF- $\alpha$ 在头部创伤、中风和局部缺血中起作用。例如,在头部创伤的动物模型(大鼠)中,在挫伤的大脑半球TNF- $\alpha$ 水平增加(Shohami等, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 14:615-619 (1994))。在中脑动脉闭塞的大鼠局部缺血模型中, TNF- $\alpha$ 的 mRNA 水平增加(Feurstein等 *Neurosci. Lett.* 164: 125-128 (1993))。给予大鼠皮层TNF- $\alpha$ 导致PMN在毛细管的显著累积和在小血管粘附。TNF- $\alpha$ 可以促进其它的细胞因子(IL-1b、IL-6)以及趋化因子的渗入,这些因子促进嗜中性粒细胞渗入到梗塞区域(Ferstein *Stroke* 25:1481-1488 (1994))。

TNF- $\alpha$ 可能在促进某些病毒的生命周期以及与其相关的疾病中起作用。例如,由单核细胞分泌的TNF- $\alpha$ 诱导在慢性感染的T细胞克隆中HIV表达水平增加(Clouse等, *J. Immunol.* 142:431 (1989))。讨论了TNF- $\alpha$ 在HIV相关的恶病质、肌肉退化中的作用(Lahdevirta等, *The American J. Med.* 85:289 (1988))。

IL-1水平升高超过基础水平与多种疾病的介导或恶化有关,这些疾病包括类风湿性关节炎;骨关节炎;类风湿性脊椎炎;痛风性关节炎;炎性肠疾病;成人呼吸窘迫综合征(ARDS);牛皮癣;节段性回肠炎;溃疡性结肠炎;过敏症;肌肉退化;抗病毒治疗包括那些对TNF- $\alpha$ 抑制敏感的病毒-HIV-1、HIV-2、HIV-3;恶病质;Reiter氏综合征;II型糖尿病;骨吸收疾病;缺血再灌注损伤;动脉粥样硬化症;脑创伤;多发性硬化病;败血症;脓毒性休克及中毒性休克综合征。

在类风湿性关节炎动物模型中,多次关节内注射IL-1导致急性破坏性的关节炎(Chandrasekhar等, *Clinical Immunol Immunopathol.*



55:382-400 (1990)). 在用培养的风湿病样滑液细胞进行的研究中, IL-1 是比 TNF- $\alpha$  更有效的溶基质素诱导物(Firestein Am. J. Pathol. 140: 1309-1314, (1992)). 在局部注射的部位, 发生嗜中性粒细胞、淋巴细胞以及单核细胞迁出。该迁出有助于趋化因子(即 IL-8)的诱导和粘附分子的向上调节(Dinarello Eur. Cytokine Netw. 5: 517-531 (1994)).

IL-1 确实在某些病毒的生命周期中起促进作用。细胞因子诱导的慢性感染的巨噬细胞系中 HIV 表达的增加与伴随的选择性 IL-1 产生的增加有关(Folks 等, J. Immunol. 136: 40-49, (1986)). 已讨论了 IL-1 在恶病质中的作用(Beutler 等, J. Immunol. 135: 3969-3971 (1985)). 也已讨论了 IL-1 在肌肉退化中的作用(Baracos 等, N. Eng. J. Med. 308: 553-558 (1983)).

IL-8 与多种疾病的恶化和/或引起有关, 其中由具有趋化性质的 IL-8 介导大量的嗜中性粒细胞渗入到炎症或损伤(如局部缺血)部位, 这些疾病包括(但不限于): 哮喘、炎性肠疾病、牛皮癣、成人呼吸窘迫综合征、心脏和肾脏再灌注损伤、血栓形成和肾小球性肾炎。除对嗜中性粒细胞的趋化性作用外, IL-8 也具有活化嗜中性粒细胞的能力。因此, IL-8 水平降低将导致嗜中性粒细胞渗入减少。

已有描述将取代的咪唑和稠合的咪唑化合物通过对促炎细胞因子(如 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF)的抑制作用而用于治疗细胞因子介导的疾病。用于治疗细胞因子介导的疾病的取代的咪唑类化合物述于 WO 93/14081、WO 96/21452 以及 WO 96/21654 (在此引入每一个公开的内容作参考)。用于治疗炎症的取代的咪唑类化合物述于美国专利 3,929,807 (在此引入其公开的内容作参考)。用于治疗细胞因子介导的疾病的取代稠合的咪唑化合物述于 WO 88/01169、WO 90/15534、WO 91/00092、WO 92/10190、WO 92/10498、WO 92/12154 和 WO 95/35304 (在此引入这些公开内容作参考)。

也报道数类二氨基取代的氮杂咪唑类化合物可以用于治疗包括炎症的各种疾病(US 5,502,187, 在此引入其公开内容作参考)。已知数



5 类取代的吡啶和氮杂吡啶类化合物可以用作内皮缩血管肽受体拮抗剂以治疗高血压、肾衰竭和脑血管疾病(WO 94/14434 和 WO 95/33748, 在此引入每一个公开的内容作参考)。人们也报道将相关的一类取代的吡啶类化合物用于治疗动脉粥样硬化症(DE 2909779 A1, 在此引入其公开内容作参考)。已经制备和报道了将各种取代的 7-氮杂吡啶类化合物用作抗溃疡药物(JP 06247966, 在此引入其公开内容作参考)。

10 人们报道了 3-(4-吡啶基)吡啶化合物的制备(US 3, 551, 567; FR 1587692; DE 1795061; Ukr. Kim. Zh. (Russ. Ed.) (1982), 48 (1), 76-9; Khim. Geterotsikl. Soedin. (1980), (7), 959-64; 在此引入每一个公开内容作参考)。也报道了 2, 3-二苯基吡啶衍生物的制备(US 3, 654, 308、US 3, 565, 912 以及 FR 1505197; 在此引入每一个公开内容作参考)。

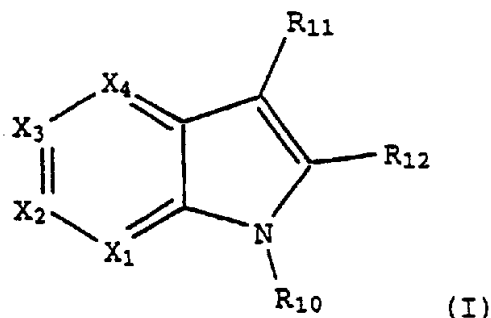
### 本发明的简述

15 本发明涉及选择的抗炎化合物、其类似物、药学上可接受的盐及前体药物。主题化合物的特征为芳基和杂芳基取代稠合的吡咯类化合物。本发明的化合物有利于治疗炎症相关的疾病。因此, 本发明也包括药用组合物以及预防和治疗炎症的方法。本发明也涉及制备此类化合物的方法以及用于该方法中的中间体。

20

### 本发明的详述

根据本发明, 提供具有下式的抗炎化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

$X_1$  为 N、CH 或  $CR_1$ ;  $X_2$  为 N、CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 N、CH 或  $CR_3$ ;  
 $X_4$  为 N、CH 或  $CR_4$ ; 前提为至少  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  之一为 N  
 或 CH, 且  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  中不超过两个为 N; 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、  
 5  $R_3$  和  $R_4$  分别独立为 -Z-Y;

优选  $X_1$  为 N;  $X_2$  为 CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ;  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ;  
 更优选  $X_1$  为 N;  $X_2$  为  $CR_2$ ;  $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ;  $X_4$  为 CH;

其中  $R_2$  独立为 -Z-Y; 优选  $R_2$  独立为 Y;  $R_3$  独立为 -Z-Y; 优选  $R_3$  为  
 10 氯代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲  
 氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-$   
 $S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ; 更优选  $R_3$  为 卤代、三氟甲基、苯基、  
 甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰  
 基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、N,N-二甲酰氨基、甲磺  
 酰基或氨基磺酰基; 甚至更优选  $R_3$  为 卤代、三氟甲基、苯基、甲  
 15 基、羟甲基、羟乙基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰  
 基、乙氧基羰基、酰氨基或 N,N-二甲酰氨基; 最优选  $R_3$  为 卤代  
 或三氟甲基; 且  $R_4$  独立为 -Z-Y; 优选  $R_4$  独立为 Y; 或

或者优选  $X_1$  为 N;  $X_2$  为 CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ;  $X_4$  为 N;  
 更优选  $X_1$  为 N;  $X_2$  为  $CR_2$ ;  $X_3$  为 CH 或  $CR_3$ ;  $X_4$  为 N;

20 其中  $R_2$  独立为 -Z-Y; 优选  $R_2$  独立为 -Z-Y;  $R_3$  独立为 -Z-Y; 优选  $R_3$   
 为 卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、  
 甲氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、  
 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ; 最优选  $R_3$  为 卤代、三氟甲基、苯基、  
 甲基、乙酰基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧  
 25 基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、N,N-二甲酰氨基、甲磺  
 酰基或氨基磺酰基; 或

或者优选  $X_1$  为 N;  $X_2$  为 CH 或  $CR_2$ ;  $X_3$  为 N;  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ;  
 更优选  $X_1$  为 N;  $X_2$  为  $CR_2$ ;  $X_3$  为 N;  $X_4$  为 CH 或  $CR_4$ ;





其中  $R_2$  独立为  $-Z-Y$ ；优选  $R_2$  独立为  $Y$ ； $R_4$  独立为  $-Z-Y$ ；优选  $R_4$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟乙基、羟甲基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ；更优选  $R_4$  为卤代、苯基、三氟甲基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 $N,N$ -二甲酰氨基、酰氨基、甲磺酰基或氨基磺酰基；或

或者优选  $X_1$  为  $N$ ； $X_2$  为  $N$ ； $X_3$  为  $CH$  或  $CR_3$ ； $X_4$  为  $CH$  或  $CR_4$ ；  
更优选  $X_1$  为  $N$ ； $X_2$  为  $N$ ； $X_3$  为  $CR_3$ ； $X_4$  为  $CH$  或  $CR_4$ ；

10 其中  $R_3$  独立为  $-Z-Y$ ；优选  $R_3$  独立为  $Y$ ； $R_4$  独立为  $-Z-Y$ ；优选  $R_4$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ；更优选  $R_4$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、 $N,N$ -二甲酰氨基、甲磺酰基或氨基磺酰基；或

15 或者优选  $X_1$  为  $CH$  或  $CR_1$ ； $X_2$  为  $CH$  或  $CR_2$ ； $X_3$  为  $N$ ； $X_4$  为  $N$ ；  
更优选  $X_1$  为  $CH$  或  $CR_1$ ； $X_2$  为  $CR_2$ ； $X_3$  为  $N$ ； $X_4$  为  $N$ ；

20 其中  $R_1$  独立为  $-Z-Y$ ；优选  $R_1$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$  或  $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ；更优选  $R_1$  为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、 $N,N$ -二甲酰氨基、甲磺酰基或氨基磺酰基；且  $R_2$  独立为  $-Z-Y$ ；并优选  $R_2$  独立为  $Y$ ；或

25 或者优选  $X_1$  为  $CH$  或  $CR_1$ ； $X_2$  为  $CH$  或  $CR_2$ ； $X_3$  为  $CH$  或  $CR_3$ ； $X_4$  为  $CH$  或  $CR_4$ ；前提为  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  中至少有一个为  $CH$ ；  
更优选  $X_1$  为  $CH$ ； $X_2$  为  $CH$ ； $X_3$  为  $CH$  或  $CR_3$ ； $X_4$  为  $CH$  或



CR<sub>4</sub>; 甚至更优选 X<sub>1</sub> 为 CH; X<sub>2</sub> 为 CH; X<sub>3</sub> 为 CR<sub>3</sub>; X<sub>4</sub> 为 CH 或 CR<sub>4</sub>;

其中 R<sub>1</sub> 独立为 -Z-Y; 优选 R<sub>1</sub> 独立为 Y; 且 R<sub>2</sub> 独立为 -Z-Y; 并优选 R<sub>2</sub> 独立为 Y; R<sub>3</sub> 独立为 -Z-Y; 优选 R<sub>3</sub> 独立为 Y; R<sub>4</sub> 独立为 -Z-Y; 优选 R<sub>4</sub> 为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、-C(O)-R<sub>20</sub>、-C(O)-OR<sub>21</sub>、-C(O)-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>20</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>; 更优选 R<sub>4</sub> 为卤代、苯基、三氟甲基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N,N-二甲酰氨基、酰氨基、甲磺酰基或氨基磺酰基; 或

或者更优选 X<sub>1</sub> 为 CH; X<sub>2</sub> 为 CH 或 CR<sub>2</sub>; X<sub>3</sub> 为 CH 或 CR<sub>3</sub>; X<sub>4</sub> 为 CH; 甚至更优选 X<sub>1</sub> 为 CH; X<sub>2</sub> 为 CR<sub>2</sub>; X<sub>3</sub> 为 CH 或 CR<sub>3</sub>; X<sub>4</sub> 为 CH;

其中 R<sub>2</sub> 独立为 -Z-Y; 优选 R<sub>2</sub> 独立为 Y; R<sub>3</sub> 独立为 -Z-Y; 优选 R<sub>3</sub> 为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、-C(O)-R<sub>20</sub>、-C(O)-OR<sub>21</sub>、-C(O)-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-R<sub>20</sub> 或 -S(O)<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>R<sub>21</sub>; 更优选 R<sub>3</sub> 为卤代、三氟甲基、苯基、甲基、羟甲基、羟乙基、二甲氨基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、酰氨基、N,N-二甲酰氨基、甲磺酰基或氨基磺酰基; 和

前提为(1) R<sub>2</sub> 和 R<sub>4</sub> 不都是取代的或未取代的氨基; (2) 在每个 -Z-Y 中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 3; 和(3) 在 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 中, 芳基、杂芳基、环烷基和杂环基合并的总数为 0 - 4; 优选为 0~3;

每个 Z 独立为(1) 键; (2) 任选被下列基团取代的烷基、链烯基或炔基 (a) 1 - 3 个氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰基或卤代, 和 (b) 1 - 2 个杂环基、芳基或杂芳基, 这些基团任选被 1 - 3 个下



列基团取代: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、卤代、烷基或卤代烷基; (3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基:

5 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷基; 或 (4) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、卤代、烷基或卤代烷基;

10 优选每个 Z 独立为(1) 键; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基、 $C_2$ - $C_8$  链烯基或  $C_2$ - $C_8$  炔基: 氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基; (3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基: 氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基; 或(4) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基;

25 更优选每个 Z 独立为(1) 键; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基、 $C_2$ - $C_8$  链烯基或  $C_2$ - $C_8$  炔基: 氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、

- $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、卤代  
 或任选被1-3个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基：氨基、  
 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$   
 $C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、  
 $C_1-C_4$ 烷硫基、氰基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团  
 5 的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；(3) 任选被1-2个下列基团取代的杂环基：  
 氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、  
 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧  
 基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$   
 10 卤代烷基；或(4) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：  
 氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、  
 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧  
 基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氰基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代  
 基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；  
 15 甚至更优选每个Z独立为(1)键；(2) 任选被1-3个下列基团取代的  
 $C_1-C_8$ 烷基或 $C_2-C_8$ 链烯基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)  
 氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$   
 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、卤代或任选被1-3个下列基团取代的  
 杂环基、芳基或杂芳基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨  
 20 基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$   
 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氰基、卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个  
 卤代基团的 $C_1-C_2$ 卤代烷基；(3) 任选被1-2个下列基团取代的  
 杂环基：氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、  
 羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基或 $C_1-C_4$ 烷基；或(4) 任选被1  
 25 - 3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二-  
 $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、  
 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氰基、  
 卤代、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_2$ 卤代烷基；

还更优选每个 Z 独立为(1) 键; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的

5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 链烯基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 链  
 烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>  
 烷硫基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或  
 10 杂芳基: 氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 链烷  
 酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 烷硫基、氟基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或三氟甲基; (3) 任选被 1 - 2  
 个下列基团取代的杂环基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基)氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷  
 氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷  
 15 基; 或(4) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、  
 二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基)羰基氨  
 基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基、氟基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷  
 基或三氟甲基;

还甚至更优选每个 Z 独立为(1) 键; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的

15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 链烯基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基)氨基、(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>4</sub> 烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基、卤代  
 或任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-  
 C<sub>2</sub> 烷基)氨基、乙酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>  
 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基、氟基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或三氟甲基; 或  
 20 (3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基)氨基、乙酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基)羰基氨基、羟基、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基、氟基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或三氟甲  
 基;

更优选每个 Z 独立为(1) 键; 或(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的

25 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基: 氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷基)氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基)羰基氨基、  
 羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基、卤代或任选被 1 - 2 个下列  
 基团取代的芳基或杂芳基: 羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 烷硫基、  
 氟基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基或三氟甲基; 甚至更优选每个 Z 独立为



(1) 键; 或(2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $C_1-C_4$  烷基: 氨基、叔丁氧基羰基氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基或卤代基团; 最优选每个 Z 为键;

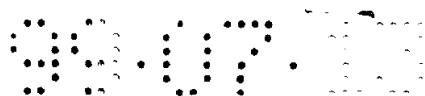
5 每个 Y 独立为氢, 前提为 Z 不为键; 或为卤代、氨基或硝基、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$ 、 $-O-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-O-C(O)-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 、 $-S(O)_2-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

10 优选每个 Y 独立为氢, 前提为 Z 不为键; 或为卤代、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-O-C(O)-R_{21}$ 、 $-O-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(NR_5)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

15 更优选每个 Y 独立为氢, 前提为 Z 不为键; 或为卤代、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

20 甚至更优选每个 Y 独立为氢, 前提为 Z 不为键; 或为卤代、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-OR_{21}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-R_{20}$ 、 $-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ;

25 还甚至更优选每个 Y 独立为氢, 前提为 Z 不为键; 或为卤代、 $-C(O)-R_{20}$ 、 $-C(O)-NR_5R_{21}$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-S(O)-R_{20}$ 、 $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-C(O)-R_{21}$ 、 $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ ; 最优选每个 Y 独立为氢, 前提为 Z 不为键; 或为卤代、 $-NR_5R_{21}$ 、 $-NR_{22}-$



$C(O)-R_{21}$  或  $-NR_{22}-S(O)_2-R_{20}$ ;

其中每个  $R_5$  独立为(1) 氢; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的烷基、  
链烯基或炔基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、羟基、烷氧基、烷硫  
基、氰基或卤代; 或(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基、  
5 杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环烷基、环烷基或环烷  
基烷基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氰  
基、烷基或卤代烷基; 并

优选每个  $R_5$  独立为(1) 氢; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_8$   
烷基、 $C_2-C_8$  链烯基或  $C_2-C_8$  炔基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-$   
10  $C_4$  烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氰基或卤代;  
或(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基、杂芳基、芳基- $C_1-C_4-$   
烷基、杂芳基- $C_1-C_4-$ 烷基、杂环基、杂环基- $C_1-C_4-$ 烷基、 $C_3-C_8$   
环烷基或  $C_3-C_8$ -环烷基- $C_1-C_4-$ 烷基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二-  
 $(C_1-C_4$  烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氰基、  
15  $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基;

更优选每个  $R_5$  独立为(1) 氢; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1-C_4$   
烷基、 $C_2-C_5$  链烯基或  $C_2-C_5$  炔基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-$   
 $C_4$  烷基)氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基或卤代; 或(3)  
20 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基、杂芳基、芳基- $C_1-C_4-$ 烷基、  
杂芳基- $C_1-C_4-$ 烷基、杂环基、杂环基- $C_1-C_4-$ 烷基、 $C_3-C_8$  环烷基  
或  $C_3-C_8$ -环烷基- $C_1-C_4-$ 烷基: 氨基、 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷  
基)氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氰基、 $C_1-C_4$  烷基  
或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基;

甚至更优选每个  $R_5$  独立为(1) 氢; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  
25  $C_1-C_4$  烷基或  $C_2-C_5$  链烯基: 氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、羟基、  
 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基或卤代; 或(3) 任选被 1 - 3 个下列  
基团取代的苯基- $C_1-C_2-$ 烷基、杂芳基- $C_1-C_2-$ 烷基、杂环基- $C_1-C_2-$   
烷基或  $C_3-C_6$ -环烷基- $C_1-C_2-$ 烷基: 氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、羟



基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1$ - $C_2$ 卤代烷基;

还甚至更优选每个 $R_5$ 独立为(1) 氢;(2) 任选被1-3个下列基团取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基: 氨基、二- $(C_1$ - $C_2$ 烷基)氨基、羟基、 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_2$ 烷硫基或卤代; 或(3) 任选被1-3个下列基团取代的苯基- $C_1$ - $C_2$ -烷基、杂芳基- $C_1$ - $C_2$ -烷基、杂环基- $C_1$ - $C_2$ -烷基或 $C_3$ - $C_6$ -环烷基- $C_1$ - $C_2$ -烷基: 氨基、二- $(C_1$ - $C_2$ 烷基)氨基、羟基、 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_2$ 烷硫基、甲氧基、甲硫基、氟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或三氟甲基;

10 还更优选每个 $R_5$ 独立为(1) 氢;(2) 任选被1-3个卤代基团取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基; 或(3) 任选被1-3个下列基团取代的苯基- $C_1$ - $C_2$ -烷基或杂芳基- $C_1$ - $C_2$ -烷基: 氨基、二甲氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、甲基或三氟甲基; 更优选每个 $R_5$ 独立为氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基; 最优选每个 $R_5$ 独立为氢;

15 其中每个 $R_{20}$ 独立为(1) 任选被1-3个下列基团取代的烷基、链烯基或炔基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、 $N$ - $($ 烷氧基羰基 $)$ - $N$ - $($ 烷基 $)$ 氨基、氨基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氟基、卤代或任被1-3个下列基团取代的芳烷氧基、芳烷硫基、芳烷基磺酰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、链烷酰基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氟基、卤代、烷基或卤代烷基;(2) 任选被1-3个下列基团取代的杂环基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氟基、卤代、烷基或卤代烷基; 或(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、烷氧基羰基、羟基、

20

25





烷氧基、烷硫基、氟基、卤代、叠氮基、烷基或卤代烷基；

优选每个  $R_{20}$  独立为(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基、

$C_2$ - $C_8$  链烯基或  $C_2$ - $C_8$  炔基：  $-\text{CO}_2R_{23}$ 、氨基、  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、二-  
( $C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、  $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 ( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、

5 N-(( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基)-N-( $C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、氨基羰基氨基、  $C_1$ -  
 $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、  $C_1$ - $C_4$  烷硫基、  $C_1$ - $C_4$  烷  
基亚磺酰基、  $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、氟基、卤代或任选被 1 - 3 个

下列基团取代的芳基- $C_1$ - $C_4$  烷氧基、芳基- $C_1$ - $C_4$  烷硫基、芳基-  
 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、  $C_3$ - $C_8$  环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、

10 基、  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、二-( $C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、  $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 ( $C_1$ - $C_4$   
烷氧基)羰基氨基、  $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、  $C_1$ - $C_5$  链烷酰基、 ( $C_1$ - $C_4$   
烷氧基)羰基、羟基、  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、  $C_1$ - $C_4$  烷硫基、  $C_1$ - $C_4$  烷基亚  
磺酰基、  $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、氟基、卤代、  $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 -

3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的

15 杂环基：氨基、  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、二-( $C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、  $C_1$ - $C_5$   
链烷酰氨基、 ( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、  $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、  
( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、  $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、

$C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；或(3) 任

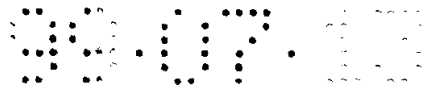
20 选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、  $C_1$ - $C_4$  烷氧  
基、二-( $C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、  $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 ( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基  
氨基、  $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、 ( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、  $C_1$ - $C_4$   
烷氧基、  $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代、叠氮基、  $C_1$ - $C_4$  烷基或含有

1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；

更优选每个  $R_{20}$  独立为(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基、

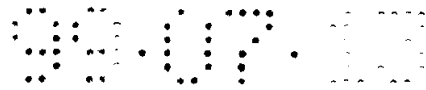
25  $C_2$ - $C_5$  链烯基或  $C_2$ - $C_5$  炔基：  $-\text{CO}_2R_{23}$ 、氨基、  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、二-  
( $C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、  $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 ( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、

N-(( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基)-N-( $C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、氨基羰基氨基、  $C_1$ -  
 $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、  $C_1$ - $C_4$  烷氧基、  $C_1$ - $C_4$  烷硫基、  $C_1$ - $C_4$  烷



基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、卤代或任选被1-3个下列基团取代的芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基；(2) 任选被1-3个下列基团取代的杂环基：氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基；或(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、叠氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基；

甚至更优选每个 $R_{20}$ 独立为(1) 任选被1-3个下列基团取代的 $C_1$ - $C_8$ 烷基或 $C_2$ - $C_5$ 链烯基： $-CO_2R_{23}$ 、氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基氨基、N- $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基)-N- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、卤代或任选被1-3个下列基团取代的芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基：氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基磺酰氨基、 $C_1$ - $C_5$ 链烷酰基、 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团



的  $C_1$ - $C_2$  卤代烷基; (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基:  
氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、  
( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧  
基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基或  $C_1$ - $C_4$  烷基; 或(3) 任选被 1 - 3 个下列基团  
5 取代的芳基或杂芳基: 氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、  
 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨  
基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟  
基、卤代、叠氮基、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_2$   
卤代烷基;

10 还更优选每个  $R_{20}$  独立为(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_8$  烷  
基或  $C_2$ - $C_5$  链烯基:  $-CO_2R_{23}$ 、氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷  
基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、N-(( $C_1$ -  
 $C_4$  烷氧基)羰基)-N- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $C_1$ -  
 $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰  
15 基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基- $C_1$ - $C_4$  烷氧基、  
芳基- $C_1$ - $C_4$  烷硫基、芳基- $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、杂环  
基、芳基或杂芳基: 氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、  
 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨  
基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、  
20  $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团  
的  $C_1$ - $C_2$  卤代烷基; (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基:  
氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧  
基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基或  $C_1$ - $C_4$  烷基; 或(3)  
任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二- $(C_1$ - $C_4$   
25 烷基)氨基、乙酰氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰  
氨基、( $C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、  
氟基、卤代、叠氮基、 $C_1$ - $C_4$  烷基或三氟甲基;

还更优选每个  $R_{20}$  独立为(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_8$  烷

基:  $-\text{CO}_2\text{R}_{23}$ 、氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氨基、二- $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 链烷酰氨基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $\text{N-}((\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基)羰基)- $\text{N-}(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)氨基、氨基羰基氨基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基亚磺酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、二- $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 链烷酰氨基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基磺酰氨基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷硫基、氟基、卤代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或三氟甲基; (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基:  $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷硫基或  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基; 或(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基:  $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基)羰基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷硫基、氟基、卤代、叠氮基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或三氟甲基;

甚至更优选每个  $\text{R}_{20}$  独立为(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基:  $-\text{CO}_2\text{R}_{23}$ 、氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧基羰基氨基、 $\text{N-}(($ 叔丁氧基)羰基)- $\text{N-}(\text{甲基})$ 氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $\text{C}_5\text{-C}_6$ 环烷基、杂环基、苯基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤代、甲基或三氟甲基; (2) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂环基: 叔丁氧基羰基、羟基或  $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基; 或(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 叔丁氧基羰基、羟基、甲氧基、甲硫基、氟基、卤代、叠氮基、甲基或三氟甲基; 并

最优选每个  $\text{R}_{20}$  独立为(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基:  $-\text{CO}_2\text{R}_{23}$ 、氨基、甲氨基、二甲氨基、叔丁氧基羰基氨基、 $\text{N-}(($ 叔丁氧基)羰基)- $\text{N-}(\text{甲基})$ 氨基、氨基羰基氨基、羟基、丁氧基、甲氧基、丁硫基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、卤代或任选被 1 - 2 个下列基团取代的  $\text{C}_5\text{-C}_6$ 环烷基、杂环基、苯基或杂芳

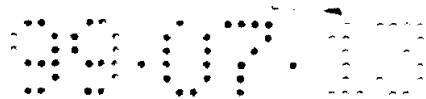
基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲硫基、卤代、甲基或三氟甲基；(2) 任选被叔丁氧基羰基取代的杂环基；或(3) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳基：叔丁氧基羰基、羟基、甲氧基、卤代、叠氮基、甲基或三氟甲基；

5 每个  $R_{21}$  独立为氢或  $R_{20}$ ；

每个  $R_{22}$  独立为(1) 氢；(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基任选取代的烷基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤代、烷基或卤代烷基；或(3) 任选 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤代、烷基或卤代烷基；并

10 优选每个  $R_{22}$  独立为(1) 氢；(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基任选取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、氰基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；或(3) 任选 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基：氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、氰基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；

25 更优选每个  $R_{22}$  独立为(1) 氢；或(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、氰基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团



的  $C_1-C_2$  卤代烷基；甚至更优选每个  $R_{22}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基；  
并最优选每个  $R_{22}$  独立为氢或甲基；

5 每个  $R_{23}$  独立选自氢或烷基、或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基、  
杂芳基、芳烷基或杂芳烷基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰  
氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、  
烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氰基、卤代、烷基或卤代烷基；并

10 优选每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 3 个下列基团取代  
的芳基、杂芳基、芳基- $C_1-C_4$ -烷基或杂芳基- $C_1-C_4$ -烷基：氨基、  
 $C_1-C_4$  烷氨基、二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$   
烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、  
 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、氰基、  
卤代、 $C_1-C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_4$  卤代烷基；

15 更优选每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 3 个下列基团取  
代的苯基、杂芳基、苯基- $C_1-C_2$ -烷基或杂芳基- $C_1-C_2$ -烷基：氨基、  
二- $(C_1-C_4$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨  
基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、氰基、卤代、 $C_1-C_4$  烷  
基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-C_2$  卤代烷基；

20 甚至更优选每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 3 个下列基  
团取代的苯基、杂芳基、苯基- $C_1-C_2$ -烷基或杂芳基- $C_1-C_2$ -烷基：  
氨基、二- $(C_1-C_2$  烷基)氨基、 $C_1-C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)  
羰基氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氰基、卤代、  
 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；

25 还更优选每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 3 个下列基团  
取代的苯基- $C_1-C_2$ -烷基或杂芳基- $C_1-C_2$ -烷基：氨基、二- $(C_1-C_2$   
烷基)氨基、乙酰氨基、 $(C_1-C_4$  烷氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_2$  烷  
氧基、 $C_1-C_2$  烷硫基、氰基、卤代、 $C_1-C_4$  烷基或三氟甲基；更优  
选每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1-C_4$  烷基、或任选被 1 - 2 个下列基团取  
代的苯基- $C_1-C_2$ -烷基或杂芳基- $C_1-C_2$ -烷基：羟基、 $C_1-C_2$  烷氧



基、 $C_1$ - $C_2$ 烷硫基、氰基、卤代、 $C_1$ - $C_4$ 烷基或三氟甲基；并最优  
选每个  $R_{23}$  独立为氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基；

$R_{10}$  为 H、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$ 、 $-C(O)-OR_{30}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$   
或  $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$  基团；优选  $R_{10}$  为 H、 $R_{30}$ 、 $-C(O)-R_{29}$ 、 $-C(O)-$   
5  $NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$  或  $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$  基团；更优选  $R_{10}$  为 H、 $R_{30}$ 、  
 $-C(O)-R_{29}$  或  $C(O)-NR_{31}R_{32}$  基团；最优选  $R_{10}$  为 H 或甲基；

$R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立为任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基：

$R_{30}$ 、卤代、氰基、 $-C(O)R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-$   
 $C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-O-C(O)-R_{29}$ 、 $-O-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-O-$   
10  $C(O)-NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-$   
 $NR_{31}R_{32}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ 、 $-$   
 $S(O)_2-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ 、 $-NR_{33}-$   
 $C(O)-OR_{30}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 、 $-$   
 $NR_{33}-S(O)_2-R_{30}$  或  $-NR_{33}-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ ；

15 优选  $R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂芳  
基： $R_{30}$ 、卤代、氰基、 $-C(O)-R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、  
 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-$   
 $S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$  或  $-NR_{33}-C(O)-OR_{30}$ ；

更优选  $R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基或杂  
20 芳基： $R_{30}$ 、卤代、氰基、 $-C(O)-R_{30}$ 、 $-C(O)-OR_{29}$ 、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、  
 $-C(NR_{31})-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-$   
 $S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ；

甚至更优选  $R_{11}$  和  $R_{12}$  各自独立为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基  
或杂芳基： $R_{30}$ 、卤代、氰基、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、  
25  $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-$   
 $R_{29}$ ；

还更优选  $R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基： $R_{30}$ 、卤代、  
氰基、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ；



及  $R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基:  $R_{30}$ 、卤代、氟基、 $-C(O)-NR_{31}R_{32}$ 、 $-OR_{29}$ 、 $-SR_{29}$ 、 $-S(O)-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-R_{30}$ 、 $-S(O)_2-NR_{31}R_{32}$ 、 $-NR_{31}R_{32}$  或  $-NR_{33}-C(O)-R_{29}$ ;

5 更优选  $R_{11}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基; 及  $R_{12}$  为任选被 1 - 2 个下列基团取代的芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基;

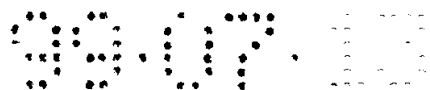
10 还更优选  $R_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基、4-喹啉基、4-咪唑基或 4-嘧啶基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基;  $R_{12}$  为未取代的苯基或萘基或被 1 - 2 个下列基团取代的苯基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、氨基羰基、甲基或三氟甲基; 及

15 最优选  $R_{11}$  为任选被下列基团取代的 4-吡啶基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲基或三氟甲基; 及  $R_{12}$  为未取代的苯基或被 1 - 2 个下列基团取代的苯基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、氟基、甲氧基、甲硫基、甲磺酰基、甲基或三氟甲基; 及

20 前提为在每个  $R_{11}$  和  $R_{12}$  上取代的芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的总数为 0 - 1; 前提为当每个  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  和  $X_4$  代表碳原子时, 那么  $R_{11}$  为取代的芳基,  $R_{12}$  为杂芳基, 或者  $R_{11}$  为杂芳基,  $R_{12}$  为取代的芳基;

25 其中每个  $R_{30}$  独立为 (1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的烷基、链烯基或炔基:  $-NR_{31}R_{31}$ 、 $-CO_2R_{23}$ 、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氟基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳烷氧基、芳烷硫基、芳烷基磺酰基、杂环基、芳基或杂芳基: 氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基



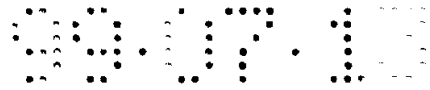


磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、  
氟基、卤代、烷基或卤代烷基；(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取  
代的杂环基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰  
基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、烷基或  
5 卤代烷基；或(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基：  
氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基  
磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、卤代、烷基或卤代烷  
基；

优选每个  $R_{30}$  独立为(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基、  
10  $C_2$ - $C_4$  链烯基或  $C_2$ - $C_4$  炔基：- $NR_{31}R_{31}$ 、- $CO_2R_{23}$ 、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷  
氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、  
氟基、卤代或任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基- $C_1$ - $C_4$ -烷氧基、  
芳基- $C_1$ - $C_4$ -烷硫基、芳基- $C_1$ - $C_4$ -烷基磺酰基、杂环基、芳基或杂  
15 芳基：氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰  
氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$   
烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰  
基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$   
20 卤代烷基；(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基：氨基、  
 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$   
烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、  
 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ -  
 $C_4$  卤代烷基；或(3) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的芳基或杂芳  
25 基：氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨  
基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$   
烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、卤代、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个  
卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；

更优选每个  $R_{30}$  独立为(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：

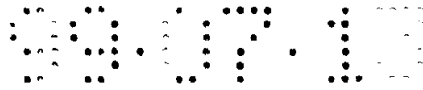
(a) - $NR_{31}R_{31}$ ；(b)  $C_1$ - $C_4$  烷氧基羰基或苯氧基羰基或任选被 1 - 3



个下列基团取代的苯基甲氧基羰基：氨基、烷基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、氰基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基；或(c) 羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、或任选被1-3个下列基团取代的苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、杂环基、苯基或杂芳基：氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、氰基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或含有1-3个卤代基团的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；(2) 含有1-3个卤代基团的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基；或(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、氰基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基；

甚至更优选每个R<sub>30</sub>独立为(1) 任选被下列基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基：(a) 氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基；或(b) 羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、杂环基、苯基或杂芳基，这些基团任选被1-3个下列基团取代：氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、氰基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基；(2) 含有1-3个卤代基团的C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>卤代烷基；或(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)羰基氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷硫基、氰基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基；

还更优选每个R<sub>30</sub>独立为(1) 任选被1-3个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基：氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、卤代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或三氟甲基；(2) 三氟甲基；或(3) 任选被1-3个下列基团取代的芳基或杂芳基：氨基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基、卤



代、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基;

更优选每个  $R_{30}$  独立为(1) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的苯基或杂芳

基任选取代的  $C_1-C_4$ 烷基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、

5 卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基; (2) 三氟甲基; 或(3) 任选被 1

- 3 个下列基团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、

羟基、卤代、甲氧基、甲基或三氟甲基; 最优选  $R_{30}$  独立为

(1) 任选被 1 - 2 个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的

$C_1-C_4$ 烷基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、甲氧基、

10 甲基或三氟甲基; (2) 三氟甲基; 或(3) 任选被 1 - 3 个下列基团

取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤代、

甲氧基、甲基或三氟甲基;

每个  $R_{29}$  独立为氢或  $R_{30}$ ; 并优选  $R_{29}$  为任选被 1 - 2 个下列基

团取代的芳基或杂芳基: 氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、卤

15 代、甲氧基、甲基或三氟甲基;

每个  $R_{31}$  独立为(1) 氢; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的环烷基、

芳基、杂环基或杂芳基任选取代的烷基: 氨基、烷氨基、二烷氨

基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧

基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷基; 或(3) 任选 1 - 3 个下列

20 基团取代的芳基、杂芳基、杂环基或环烷基: 氨基、烷氨基、二

烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、

烷氧基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷基;

优选每个  $R_{31}$  独立为(1) 氢; (2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的  $C_3-$

$C_8$  环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选取代的  $C_1-C_4$ 烷基: 氨基、

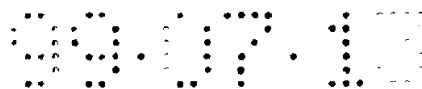
$C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$

25 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、

$C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1-$

$C_4$  卤代烷基; 或(3) 任选 1 - 3 个下列基团取代的芳基、杂芳基、

杂环基或  $C_3-C_8$  环烷基: 氨基、 $C_1-C_4$ 烷氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨



基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、( $C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基;

更优选每个 $R_{31}$ 独立为(1) 氢; 或(2) 任选被1-3个下列基团取代的

5 苯基或杂芳基任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基: 氨基、 $C_1-C_4$ 烷基、二-  
( $C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、( $C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、  
羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲  
基; 甚至更优选每个 $R_{31}$ 独立为氢或 $C_1-C_4$ 烷基; 及最优选 $R_{31}$ 独  
立为氢、甲基或乙基;

10 每个 $R_{32}$ 独立为(1) 氢; (2) 任选被1-3个下列基团取代的环烷基、  
芳基、杂环基或杂芳基任选取代的烷基: 氨基、烷基、二烷基  
基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧  
基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷基; 或(3) 任选1-3个下列  
基团取代的芳基、杂芳基、杂环基或环烷基: 氨基、烷基、二  
15 烷基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、  
烷氧基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷基;

优选每个 $R_{32}$ 独立为(1) 氢; (2) 任选被1-3个下列基团取代的 $C_3-$   
 $C_8$ 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基: 氨基、  
 $C_1-C_4$ 烷基、二-( $C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、( $C_1-C_4$   
20 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、  
 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-$   
 $C_4$ 卤代烷基; 或(3) 任选由1-3个下列基团取代的芳基、杂芳  
基、杂环基或 $C_3-C_8$ 环烷基: 氨基、 $C_1-C_4$ 烷基、二-( $C_1-C_4$ 烷基)  
氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、( $C_1-C_4$ 烷氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺  
25 酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷硫基、氟基、 $C_1-C_4$ 烷基  
或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基;

更优选每个 $R_{32}$ 独立为(1) 氢; 或(2) 任选被1-3个下列基团取代的

$C_3-C_6$ 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基: 氨

基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷基氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基巯基、氰基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；或(3) 任选由1-3个下列基团取代的芳基、杂芳基、杂环基或 $C_3-C_6$ 环烷基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷基氧基)羰基氨基、 $C_1-C_4$ 烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基巯基、氰基、 $C_1-C_4$ 烷基或含有1-3个卤代基团的 $C_1-C_4$ 卤代烷基；

甚至更优选每个 $R_{32}$ 独立为(1) 氢；或(2) 任选被1-3个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷基氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；或(3) 任选1-3个下列基团取代的苯基或杂芳基：氨基、 $C_1-C_4$ 烷基氨基、二- $(C_1-C_4$ 烷基)氨基、 $C_1-C_5$ 链烷酰氨基、 $(C_1-C_4$ 烷基氧基)羰基氨基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；

还更优选每个 $R_{32}$ 独立为(1) 氢；(2) 任选被1-3个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基或 $C_1-C_2$ 烷基：氨基、二- $(C_1-C_2$ 烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；或(3) 任选1-3个下列基团取代的苯基或杂芳基：氨基、二- $(C_1-C_2$ 烷基)氨基、乙酰氨基、羟基、 $C_1-C_2$ 烷氧基、 $C_1-C_4$ 烷基或三氟甲基；

更优选每个 $R_{32}$ 独立为(1) 氢；(2) 任选被1-3个下列基团取代的苯基或杂芳基任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基或 $C_1-C_2$ 烷基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基；或(3) 任选1-3个下列基团取代的苯基或杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、甲氧基、甲基或三氟甲基；及

最优选每个 $R_{32}$ 独立为(1) 氢或 $C_1-C_4$ 烷基；或(2) 任选由1-2个下列基团取代的苯基或杂芳基：氨基、二甲氨基、乙酰氨基、羟基、

甲氧基、甲基或三氟甲基；和

每个  $R_{33}$  独立为(1) 氢；或(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基任选取代的烷基：氨基、烷氨基、二烷氨基、链烷酰氨基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基、羟基、烷氧基、烷硫基、氟基、烷基或卤代烷基；

5

优选每个  $R_{33}$  独立为(1) 氢；或(2) 任选被 1 - 3 个下列基团取代的杂环基、芳基或杂芳基任选取代的  $C_1$ - $C_4$  烷基：氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二- $(C_1$ - $C_4$  烷基)氨基、 $C_1$ - $C_5$  链烷酰氨基、 $(C_1$ - $C_4$  烷氧基)羰基氨基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰氨基、羟基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、氟基、 $C_1$ - $C_4$  烷基或含有 1 - 3 个卤代基团的  $C_1$ - $C_4$  卤代烷基；更优选每个  $R_{33}$  独立为氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基；并最优选每个  $R_{33}$  独立为氢或甲基。

10

感兴趣的化合物为下列化合物：

3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)吡啶；

3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)吡啶；

6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶；

6-氨基-3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-7-氮杂-吡啶；

6-(4'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶；

6-(4'-氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶；

6-(5'-脲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶；

6-(5'-脲基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶；

6-(6'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶；

6-(6'-氨基-1'-氧代-2-氨基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮

杂-吡啶;

6-(5'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(5'-氨基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-(4-碘代苯基)-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-(4-碘代苯基)-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-甲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-甲基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4',4'-二甲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4',4'-二甲基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(5'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(5'-氨基-1'-氧代-戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(6'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(6'-氨基-1'-氧代-己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-环己基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

- 6-(3'-环己基-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-叔丁氧基羰基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-羧基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-O-叔丁氧基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-羟基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-D,L-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(4-叔丁氧基苯基)-1'-氧代-2'-叔丁氧基苯基)-1'-氧代-2'-丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(4-羟基苯基)-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(甲基磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;



- 6-(1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-(5-氟代噻吩基)磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(苯基磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-N-邻苯二甲酰基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-N-邻苯二甲酰基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-4,7-二氮杂-吡啶;
- 6-(2'-N-叔丁氧基羰基-L-脯氨酸氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-L-脯氨酸氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2S'-二甲氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-二甲氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-N-甲基-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-N-甲基-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-叔丁氧基羰基异吡啶甲酰氨基(isonipecotylamino))-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-异吡啶甲酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-甲基亚磺酰基(sulfoxo)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(4'-甲基亚磺酰基-1'-氧代-2'S-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

- 6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(N,N-二叔丁氧基羰基-L-组氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(L-组氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(N-叔丁氧基羰基-3(S)1',2',3',4'-四氢-3'-异喹啉基氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3(S)1',2',3',4'-四氢-3'-异喹啉基氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-叔丁氧基羰基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'S-N-叔丁氧基羰基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'S-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-叔丁氧基羰基-N-甲氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-甲氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

- 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基-N-甲氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'S-N-甲氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基-N-甲基-4-甲基-2-氨基-戊基-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'S-N-甲基-4-甲基-2-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'R-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(1'-氧代-2'R-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(2-噻吩基)-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(2-噻吩基)-1'-氧代-2'-(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(4-叠氮基苯基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(4-叠氮基苯基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(3-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;
- 6-(3'-(3-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-

氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(D)-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(D)-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁氧基羰基-7-氮杂-吡啶;

6-(苯基甲氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(二乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-苯基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'(R,S)-苯基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'(R,S)-乙基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-氨基-5-氟代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-氨基-5-氯代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-氨基-5-溴代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(二异戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2',2'-二甲基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(异戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-乙基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-噻吩基甲氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3',3'-二苯基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(R,S)-甲基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯

基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-氮杂-吡啶;

6-(3',3'-二甲基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(乙氧基羰基氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶;

6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-氮杂-吡啶;

6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁基-7-氮杂-吡啶; 或

6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-环己基甲基-7-氮杂-吡啶。

如在此所用, 下列术语具有下列意义:

单独的或组合的“烷基”均指优选含有 1 - 15 个碳原子( $C_1-C_{15}$ )、更优选 1 - 8 个碳原子( $C_1-C_8$ )、甚至更优选 1 - 6 个碳原子( $C_1-C_6$ )、还更优选 1 - 4 个碳原子( $C_1-C_4$ )、更优选 1 - 3 个碳原子( $C_1-C_3$ )并最优选 1 - 2 个碳原子( $C_1-C_2$ )的直链或支链烷基。此类基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基等。

单独的或组合的“羟基烷基”均指上述定义的烷基, 其中至少一个氢被羟基取代, 优选 1 - 3 个氢被羟基取代, 更优选 1 - 2 个氢被羟基取代, 并最优选一个氢被羟基取代。此类基团的实例包括羟甲基、1-, 2-羟乙基、1-, 2-, 3-羟丙基、1,3-二羟基-2-丙基、1,3-二羟基丁基、1,2,3,4,5,6-六羟基-2-己基等。

单独的或组合的“链烯基”均指具有一个或多个双键、优选 1 - 2 个双键并更优选一个双键、且优选含有 2 - 15 个碳原子( $C_2-C_{15}$ )、更优选 2 - 8 个碳原子( $C_2-C_8$ )、甚至更优选 2 - 6 个碳原子( $C_2-C_6$ )、还

更优选 2 - 4 个碳原子( $C_2-C_4$ )、更优选 2 - 3 个碳原子( $C_2-C_3$ )的直链或支链烃基。此类链烯基基团的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。

5 单独的或组合的“炔基”均指具有一个或多个三键、优选 1 - 2 个三键并更优选一个三键、且优选含有 2 - 15 个碳原子( $C_2-C_{15}$ )、更优选 2 - 8 个碳原子( $C_2-C_8$ )、甚至更优选 2 - 6 个碳原子( $C_2-C_6$ )、还更优选 2 - 4 个碳原子( $C_2-C_4$ )、更优选 2 - 3 个碳原子( $C_2-C_3$ )的直链或支链烃基。此类炔基基团的实例包括乙炔基、丙炔基(炔丙基)、丁炔基等。

10 单独的或组合的“烷氧基”均指具有“R-O-”型基团，其中“R”为上述定义的烷基，“O”为氧原子。此类烷氧基基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

15 单独的或组合的“烷氧基羰基”均指“R-O-C(O)-”型基团，其中“R-O-”为上述定义的烷氧基，“C(O)”为羰基。

单独的或组合的“烷氧基羰基氨基”均指“R-O-C(O)-NH-”型基团，其中“R-O-C(O)-”为上述定义的烷氧基羰基，其中所述氨基任选被取代，如被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等取代。

20 单独的或组合的“烷硫基”均指“R-S-”型基团，其中“R”为上述定义的烷基，“S”为硫原子。此类烷硫基基团的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基等。

25 单独的或组合的“烷基亚磺酰基”均指“R-S(O)-”型基团，其中“R”为上述定义的烷基，“S(O)”为一氧化的硫原子。此类亚磺酰基基团的实例包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基等。

单独的或组合的“烷基磺酰基”均指“R-S(O)<sub>2</sub>-”型基团，其中

“R”为上述定义的烷基，“S(O)<sub>2</sub>”为二氧化的硫原子。此类烷基磺酰基基团的实例包括甲磺酰基、乙磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基等。

5 单独的或组合的“烷基磺酰氨基”均指“R-S(O)<sub>2</sub>-NH-”型基团，其中“R-S(O)<sub>2</sub>-”为上述定义的烷基磺酰基，其中的氨基任选被取代，如被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等取代。

10 单独的或组合的“芳基”均指任选被一个或多个选自下列的取代基任选取代的苯基或萘基：烷基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、叠氮基、硝基、氰基、卤代烷基、羧基、烷氧基羰基、环烷基、杂环、链烷酰氨基、酰氨基、脒基、烷氧基羰基氨基、N-烷基脒基、烷氨基、二烷氨基、N-烷基酰氨基、N,N-二烷基酰氨基、芳烷氧基羰基氨基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基等。芳基的实例为苯基、对甲苯基、4-甲氧基苯基、4-(叔丁氧基)苯基、3-甲基-4-甲氧基苯基、4-三  
15 氟甲基-苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、3-硝基苯基、3-氨基苯基、3-乙酰氨基苯基、4-乙酰氨基苯基、2-甲基-3-乙酰氨基苯基、2-甲基-3-氨基苯基、3-甲基-4-氨基苯基、2-氨基-3-甲基苯基、2,4-二甲基-3-氨基苯基、4-羟基苯基、3-甲基-4-羟基苯基、1-萘基、2-萘基、3-氨基-1-萘基、2-甲基-3-氨基-1-萘基、6-氨基-2-萘基、4,6-二甲氧基-  
20 2-萘基、吡啶基苯基等。

“芳烷基”单独的或组合的均指上述定义的烷基，其中至少一个氢原子优选1-2个氢原子被上述定义的芳基取代，如苄基、1,2-苯乙基、二苄基甲基、羟基苯甲基、甲基苯甲基、二苄基甲基、二氯苯甲基、4-甲氧基苯甲基等。

25 单独的或组合的“芳烷氧基”均指上述定义的烷氧基，其中至少一个氢原子优选1-2个氢原子被上述定义的芳基取代，如苄氧基、1,2-苯乙氧基、二苄基甲氧基、羟基苯基甲氧基、甲基苯基甲氧基、二氯苯基甲氧基、4-甲氧基苯基甲氧基等。

单独的或组合的“芳烷氧基羰基”均指“R-O-C(O)-”型基团，其中“R-O-”为上述定义的芳烷氧基，“-C(O)-”为羰基。

单独的或组合的“芳氧基”均指“R-O-”型基团，其中“R”为上述定义的芳基。

5 单独的或组合的“链烷酰基”均指“R-C(O)-”型基团，其中“R”为上述定义的烷基，“-C(O)-”为羰基。此类链烷酰基基团的实例包括乙酰基、三氟乙酰基、羟基乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、4-甲基戊酰基等。

10 单独的或组合的“链烷酰氨基”均指“R-C(O)-NH-”，其中“R-C(O)-”为上述定义的链烷酰基，其中所述氨基任选被取代，如被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基等取代。

单独的或组合的“氨基羰基”均指氨基取代的羰基(氨基甲酰基)，其中所述氨基任选被一取代或二取代，如被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、链烷酰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基等取代。

15 单独的或组合的“氨基羰基氨基”均指在第二个氨基上取代的氨基取代的羰基(脲基)，其中每个氨基任选被一取代或二取代，如被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、链烷酰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基等取代。

20 单独的或组合的“氨基链烷酰基”均指其中至少一个、优选1-2个氢原子被氨基取代而衍生的上述定义的链烷酰基，其中每个氨基任选被一取代或二取代，如被烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、链烷酰基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基等取代。

单独的或组合的“苯并”均指衍生自苯的二价基团C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>=。

25 在此所用的“双环”意欲包括稠合的环系(如萘基和β-吡啶基)以及取代的环系(如联苯基、苯基吡啶基、萘基和二苯基哌嗪基)。

单独的或组合的“环烷基”均指饱和或部分饱和(最好含有一个双键)的单环或双环烷基，最好为优选含有3-10个碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)、更优选3-8个碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)、甚至更优选3-6个碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)的单





环, 该环烷基(?)任选为苯并稠合的且任选如在此对芳基的定义所取代。此类环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二羟基环己基、环庚基、八氢萘基、四氢萘基、二甲氧基四氢萘基、2,3-二氢-1H-茚基等。

5       单独的或组合的“环烷基烷基”均指被上述定义环烷基取代的上述定义的烷基。此类环烷基烷基基团的实例包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、1-环戊基乙基、1-环己基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、羟基环戊基丙基、四氢萘基丙基、环己基丁基等。

10       “环烷基羰基”指式环烷基-C(O)-的酰基, 其中术语“环烷基”具有上述给出的意义, 环烷基羰基如环丙基羰基、环己基羰基、金刚烷基羰基、1,2,3,4-四氢-2-萘酰基、2-乙酰氨基-1,2,3,4-四氢-2-萘酰基、1-羟基-1,2,3,4-四氢-6-萘酰基等。

“杂原子”指氮、氧和硫杂原子。

15       单独的或组合的“杂环基”均指饱和或部分未饱和的(优选含有一个双键)的单环或双环, 最好为含有至少一个、优选1-4个、更优选1-3个、甚至更优选1-2个氮、氧或硫原子环原子并且在每个环上优选具有3-8个环原子、更优选5-8个环原子、甚至更优选5-6个环原子的单环或双环基团。“杂环基”意欲包括硫环原子的砷和亚砷衍生物和叔氮环原子的N-氧化物、优选含有3-6个碳原子并更优选含有5-6个碳原子的稠合碳环以及苯并稠合的环系。“杂环基”可任选在至少一个、优选1-4个、更优选1-3个、甚至更优选1-2个碳原子上被下列基团取代: 卤素、烷基、烷氧基、羟基、氧代、硫代、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、咪基、N-烷基咪基、烷氧基羰基氨基、烷基磺酰氨基等, 和/或在仲氮原子上被下列基团取代: 羟基、烷基、芳烷氧基羰基、链烷酰基、烷氧基羰基、杂芳烷基、芳基或芳烷基。更优选, 单独的或组合的“杂环基”为每环具有5-8个环原子的单环或双环饱和的杂环环系, 其中1-3个环原

20

25

子为氧、硫或氮杂原子，该杂环基任选为部分未饱和或苯并稠合的，并任选被 1 - 2 个氧代或硫代基团取代。此类杂环基基团的实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、4-苄基-哌嗪-1-基、嘧啶基、四氢呋喃基、吡唑烷酮基、吡唑啉基、哒嗪酮基、吡咯烷酮基、四氢噻吩基及其亚砷和砷衍生物、2,3-二氢吲哚基、四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢-1-氧代-异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并吡喃基、亚甲二氧基苯基、亚乙二氧基苯基等。

单独的或组合的“杂环烷基”均指其中至少一个氢原子、优选 1 - 2 个氢原子被上述定义的杂环基取代的上述定义的烷基，如吡咯烷基甲基、四氢噻吩基甲基、哌啶基乙基等。

单独的或组合的“杂芳基”均指至少具有一个、优选 1 - 4 个、更优选 1 - 3 个、甚至更优选 1 - 2 个氮、氧或硫环原子、且每个环最好具有 5 - 6 个环原子的单环或双环(优选为单环的芳族杂环)，它们任选为苯并稠合的或为饱和稠合的最好含有 3 - 4 个碳原子(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)的碳环，并任选被芳基和杂环基定义中的取代基取代。更优选单独的或组合的“杂芳基”为每环具有 5 - 6 个环原子的单环或双环芳族杂环体系，其中 1 - 3 个环原子为氧、硫或氮杂原子，该杂芳基任选为苯并稠合的或饱和的 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-碳环稠合的。此类杂芳基基团的实例包括咪唑基、1-苄氧基羰基咪唑-4-基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、2-(1-哌啶基)吡啶基、2-(4-苄基哌嗪-1-基)-1-吡啶基、吡嗪基、三唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吲哚基、喹啉基、1-氧桥-2-喹啉基、异喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、喹喔啉基、苯并噻唑基、β-咔啉基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基等。

单独的或组合的“杂芳烷基”均指其中一个氢原子、优选 1 - 2 个氢原子被上述定义的杂芳基取代的上述定义的烷基，如 3-呋喃基丙基、2-吡咯基丙基、氯代喹啉基甲基、2-噻吩基乙基、吡啶基甲基、1-咪唑基乙基等。

单独的或组合的“卤素”和“卤代”均指氟、氯、溴或碘。

单独的或组合的“卤代烷基”均指其中至少一个氢原子、优选 1 - 3 个氢原子被卤素(更优选氟或氯)取代的上述定义的烷基。此类卤代烷基的实例包括 1,1,1-三氟乙基、氯代甲基、1-溴代乙基、氯代甲基、二氟甲基、三氟甲基、双(三氟甲基)甲基等。

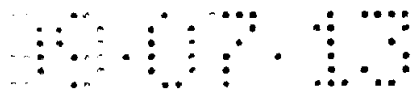
5 “离去基团”一般指容易被亲核试剂(如胺、硫醇或醇亲核试剂)取代的基团。此类离去基团是本领域熟知的。此类离去基团的实例包括(但不限于)N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、卤化物、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯等。优选的离去基团为在此指定的那些(如果适当)。

10 “保护基团”通常指本领域熟知的用于阻止选择的反应基团(如羧基、氨基、羟基、巯基等)经历不需要的反应(如亲核反应、亲电反应、氧化反应、还原反应等)的基团。优选的保护基团为在此指定的那些(如果适当)。氨基保护基团的实例包括(但不限于)芳烷基、取代的芳烷基、环烯基烷基和取代的环烯基烷基、烯丙基、取代的烯丙基、酰基、烷

15 氧基羰基、芳烷氧基羰基、甲硅烷基等。芳烷基的实例包括(但不限于)苄基、邻-甲基苄基、三苯甲游基和二苯甲基，它们可任选被下列基团取代：卤素、烷基、烷氧基、羟基、硝基、酰氨基、酰基等和盐如磷鎓和铵盐。芳基的实例包括苯基、萘基、1,2-二氢化茛基、蒽基、9-(9-苯基芴基)、菲基、杜烯基等。优选具有 6 - 10 个碳原子的环烯基

20 烷基或取代的环烯基烷基的实例包括(但不限于)环己烯基甲基等。适当的酰基、烷氧基羰基和芳烷氧基羰基包括苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丁氧基羰基、苯甲酰基、取代的苯甲酰基、丁酰基、乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基等。可以用保护基团的混合物保护相同的氨基，如可以用芳烷基和芳烷氧基羰基保护伯氨基。氨基保护基也可以与它们所连接的氮形成杂环，如 1,2-双(亚甲基)苯、苯

25 邻二甲酰亚氨基、琥珀酰亚氨基、马来酰亚氨基等，其中这些杂环基可以进一步包括联接的芳基和环烷基环。此外，所述杂环基团可以为、二或三取代的，如硝基邻苯二甲酰亚氨基。通过形成加成盐如与



盐酸、甲苯磺酸、三氟乙酸等形成加成盐，也可以保护氨基不进行不需要的反应，如氧化反应。氨基保护基中的许多保护基也适合用于保护羧基、羟基和巯基。例如芳烷基、烷基也适合用于保护羟基和巯基，如叔丁基。

5           甲硅烷基保护基为任选被一个或多个烷基、芳基和芳烷基取代的硅原子。适当的甲硅烷基保护基包括(但不限于)三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三-异丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、二甲基苯基硅烷基、1,2-双(二甲基硅烷基)苯、1,2-双(二甲基硅烷基)乙烷和二苯甲基硅烷基。氨基的甲硅烷基化可以得到一或二-甲硅烷基氨基。氨基醇化  
10           合物的甲硅烷基化可以得到N,N,O-三-甲硅烷基衍生物。通过用如金属氢氧化物或氟化铵试剂处理(作为一个独立的反应步骤或在与醇基团的反应中在位进行)，可以容易地使甲硅烷基官能团从甲硅烷基醚官能团上脱去。适当的甲硅烷基化试剂为如三甲基硅烷基氯、叔丁基二甲基硅烷基氯、苯基二甲基硅烷基氯、二苯基甲基硅烷基氯或它们与咪唑或DMF的组合产物。本领域技术人员熟知胺甲硅烷基化和脱去甲  
15           硅烷基保护基的方法。由相应的氨基酸、氨基酸酰胺或氨基酸酯制备这些胺衍生物的方法也是有机化学(包括氨基酸/氨基酸酯或氨基醇化学)领域的技术人员熟知的。

          在不影响所述分子其余部分的条件下可以脱去保护基。本领域技  
20           术人员熟知这些方法，这些方法包括水解、氢解等。优选的方法包括脱去保护基团，如在适当的溶剂体系如乙醇、乙酸等或它们的混合物中，用钨炭通过氢解脱去脱去苄氧基羰基。在适当的溶剂体系如二氧六环或二氯甲烷中，用无机酸或有机酸如盐酸或三氟乙酸脱去叔丁氧基羰基保护基。可以容易地中和产生的氨基盐以产生游离的胺。在本  
25           领域技术人员熟知的水解和氢解条件下，可以脱去羧基保护基，如甲基、乙基、苄基、叔丁基、4-甲氧基苯甲基等。

          制备本发明化合物的方法在下面给出。应该注意到所示的方法为通用方法，因为它涉及未指定立体化学的化合物的制备。然而，此类



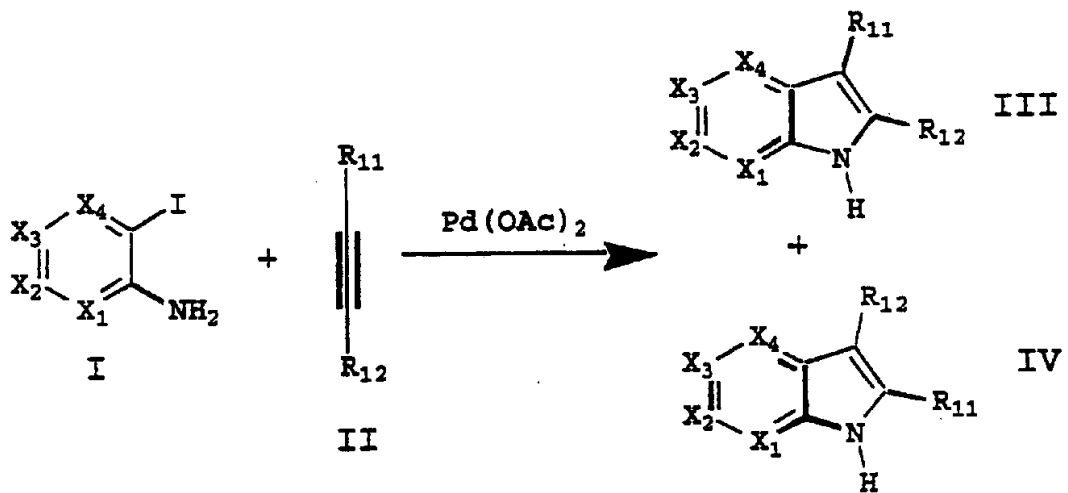
方法一般适用于指定立体化学的那些化合物，如其中基团的立体化学为(S)或(R)的化合物。此外，根据熟知的方法常常可以将具有一种立体化学(如(R))的化合物用来产生具有相对立的立体化学(即(S))的化合物，反之亦然。

5

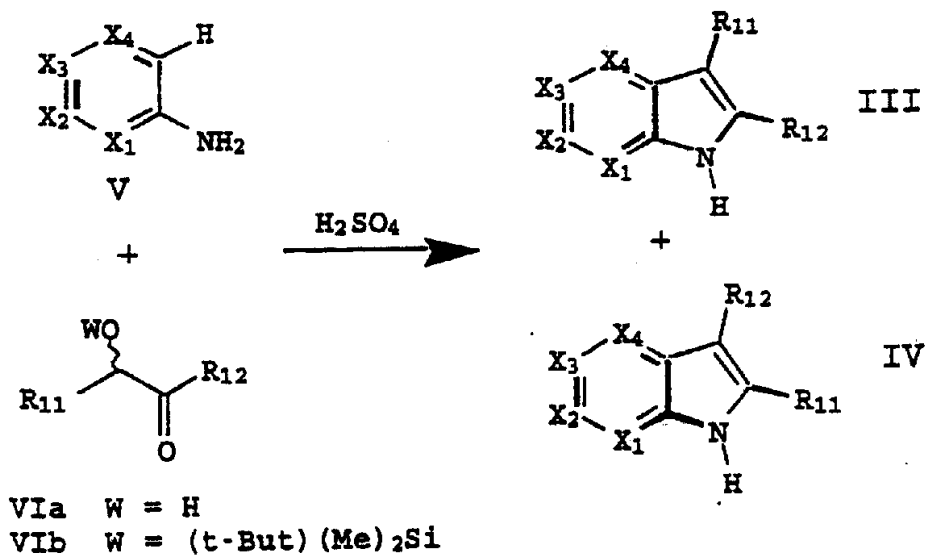
### 式 I 化合物的制备

根据下列流程 I 和流程 II 图示的通用方法，可以制备上述式 I 代表的本发明的化合物。

#### 流程 I



#### 流程 II



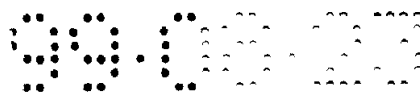
10



可以用数种类型的吡啶和氮杂吡啶的合成反应来制备本发明的化合物，这些合成方法包括在下列参考文献(见 G. Gribble 的“吡啶环合成的最新进展 - 方法和在现代有机合成中的应用”，第 145 - 172 页中关于吡啶合成的综述； R. Sundberg 和 P. V. Nguyen 的“5 元环系：吡咯和苯并衍生物”，第 5 章, Comprehensive Heterocyclic Chemistry) 5 以及下列所示的流程中。

用于制备本发明的新化合物的吡啶和氮杂吡啶的通用合成方法在流程 I 中说明，其中在 Larock 及其同事在 Tet. Lett. 1993, 2823-2826 中所述的偶合条件(四丁基氯化铵 1eq, 乙酸钾 5eq 和三苯膦 5% (mol)) 10 下，使适当取代的乙炔(II)与邻碘代苯胺(I)或 1,2-碘代氨基杂环(例如，2-氨基-3-碘代吡啶)经钨(0)介导的偶合进行偶合，得到为区域异构体的吡啶或氮杂吡啶(III 和 IV)的混合物，可以通过层析将其分离。在用流程 I 的通用合成方法制备本发明的新化合物时，最好 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 和 R<sub>4</sub> 不含有卤素取代的芳基或杂芳基或者本领域技术人员熟知的可能干 15 扰、竞争或抑制环形成反应的其它基团。

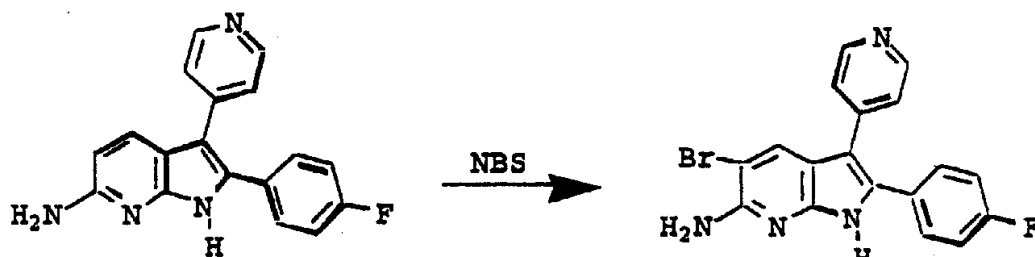
第二种用于本发明的新化合物制备的吡啶和氮杂吡啶的通用合成方法在流程 II 中说明，其中在酸催化条件下(于 190 °C、在浓硫酸中：见 Herbert 等的 J. Chem. Soc. C 1969, 第 1505 页；或优选在加热下、在二甲苯中用对-甲苯磺酸催化：见 J. Szmuskovicz 的美国专利 20 3,565,912)，使适当取代的 $\alpha$ -羟基酮(VI)或 $\alpha$ -甲硅烷氧基酮(VIa)与适当取代的苯胺或氨基取代的杂环(V)偶合，得到可以经层析分离的区域异构的吡啶(III 和 IV)，所述杂环如 2-氨基吡啶、3-氨基吡啶、4-氨基吡啶、3-氨基-6-氯吡嗪、3-苯基-6-氨基吡嗪、4-氨基吡嗪、3-甲氧基-4-氨基-6-氯吡嗪、4-氨基-2,6-二氯吡啶、4-氨基-2-氯吡啶、4-氨基-5- 25 氯基-2-甲氧基-吡啶、4-氨基-2-甲基吡啶、4-氨基-5-氯基-2-甲氧基吡啶、2-氨基-4-甲基吡啶、2-氨基-4,6-二甲基吡啶、2-氨基-5-溴代吡啶、6-氨基烟酰胺、3-氨基-2-氯吡啶、5-氨基-2-氯吡啶、5-氨基-2-甲氧基吡啶、3-氨基-2,6-二甲氧基吡啶、2,6-二氨基吡啶、2-氨基吡



5 嗟和 2,4-二氨基嘧啶, 这些化合物均是商业可获得的。当用流程 II 的通用合成方法制备本发明的新化合物时, 优选  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  不含  
有氨基取代的芳基或杂芳基或者本领域技术人员熟知的可能干扰、竞争或抑制环形成反应的其它基团。当取代的苯胺或氨基取代的杂环(V)  
富含电子时, 流程 II 的通用反应的产率更高。优选当  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  或  
10  $R_4$  代表直接与芳环连接的吸电子基团时, 吸电子取代基团应该在流程 II 中的环形成后引入。

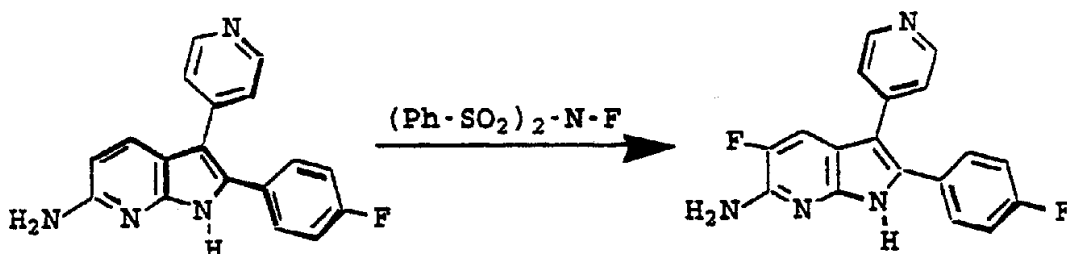
第三种用于本发明的新化合物制备的吲哚和氮杂吲哚的通用合  
成方法在流程 III 中说明, 其中将适当的格利雅试剂加至为系统(VII)  
10 的 2-氨基-1-氟基芳基或杂芳基(如 3-氨基-4-氟基吡啶、2-氨基-5-  
硝基苄腈、2-氨基-6-氟苄腈和 2-氨基-5-氯苄腈, 这些化合物均是商  
业可获得的)的氟基官能团上, 得到相应的亚胺, 将其水解后得到酮  
(VIII)。

流程 IIa



15

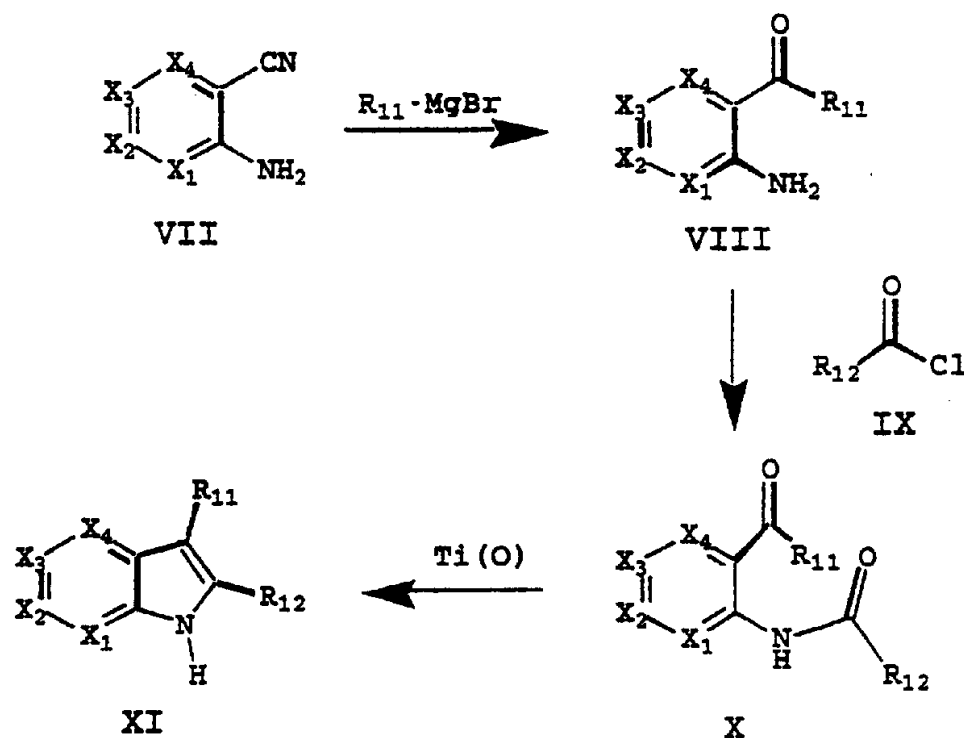
流程 IIb



20



流程 III



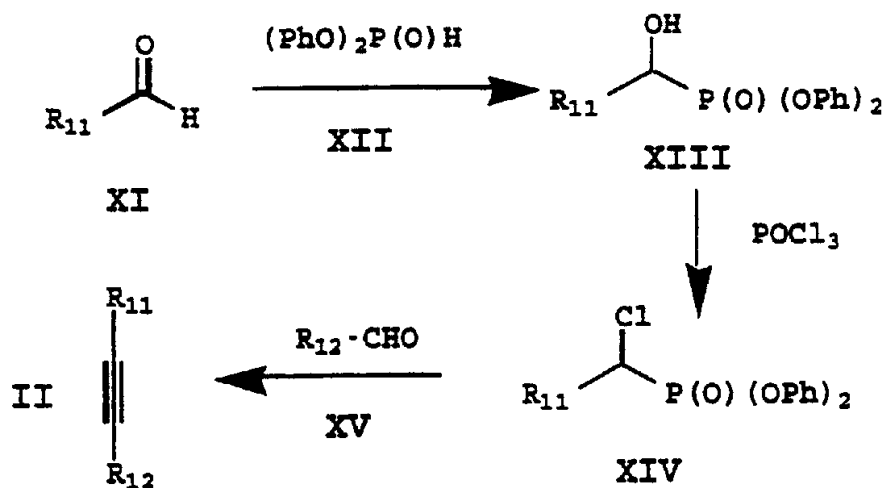
或者, 根据 Jacini 等(Gazz. Chim. Ital. 1947, 第 77 卷, 第 308 页)所述, 将邻硝基苄胺(如 2-甲基-6-硝基苄胺、5-氯-2-硝基苄胺、4-氟基-3-硝基三氟化苯、4,5-二甲氧基-2-硝基苄胺、4-氯-2-硝基苄胺、6-硝基-邻-茴香胺和 6-溴-2-氟基-4-硝基苯胺, 这些化合物均可由商业获得)转化为 2-氨基苄胺。根据流程 III 所示, 用适当的酰氯(IX) (如苯甲酰氯、3,5-双(三氟甲基)苯甲酰氯、2-溴苯甲酰氯、2-氟苯甲酰氯、五氟苯甲酰氯、2,4-二氟苯甲酰氯、2,6-二氟苯甲酰氯、2,6-二氯苯甲酰氯、邻-甲苯酰氯、间-茴香酰氯、3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯、4-联苯基碳酰氯、4-叔丁基苯甲酰氯、4-正丁基苯甲酰氯、4-氟基苯甲酰氯、2-萘酰氯、2,5-二氟苯甲酰氯、5-(二甲基氨基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酰氯、2,3-二氟苯甲酰氯、1-萘酰氯、2-乙氧基-1-萘酰氯和 2-萘酰氯, 这些化合物均可由商业获得)使氨基芳基或氨基杂环酰化, 并根据文献(Furstner 等在 Tet. Lett. 1991, 6695-6696 中)所述用钛(0)处理后, 获得稠合的双环(III)。由相应的商业可获得的苯甲酸, 经草酰氯或亚硫酰氯





处理, 可以制备此类取代的苯甲酰氯(分别参照 Tet. Lett. 1993, 3543-3546; 及 Julia 等的 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1991, 第 5 卷, 第 1101 - 1105 页)。

流程 IV



5

用于流程 I 中偶合的乙炔的通用制备方法在流程 IV 中说明。使适当的芳基或杂芳基醛(XI)与亚磷酸二苯酯(XII)反应, 得到醇衍生物(XIII), 随后通过用磷酰氯处理将其转化为氯代衍生物(XIV)。用两个当量的叔丁醇钾处理所得氯甲烷磷酸酯、接着加入适当的醛(XV), 得到所需的用于流程 I 的乙炔衍生物(II)。

10

为说明起见, 商业可获得的芳基醛(XI)的实例可包括 3-苯氧基苯甲醛、6-溴藜芦醛、2-溴苯甲醛、2-氟苯甲醛、4-氟苯甲醛、2-氯苯甲醛、2,4-二氯苯甲醛、2-氯-6-氟苯甲醛、邻-茴香醛、2,3-二甲氧基苯甲醛、3-氟基苯甲醛、3-氟-对-茴香醛、3-(3,4-二氯苯氧基)苯甲醛、3-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醛、3-(4-甲氧基苯氧基)苯甲醛、3-甲基-对-茴香醛、4,4'-乙基联苯基-4-甲醛、2-氯-4-二甲氨基苯甲醛、2,4,5-三乙氧基苯甲醛、1-萘基甲醛、2-甲氧基-1-萘基甲醛、4-甲氧基-1-萘基甲醛、4-二甲氨基-1-萘基甲醛、4-甲基-1-萘基甲醛、4-苄氧基-1-萘基甲醛、2-(2,4-二氯苄氧基)-1-萘基甲醛、2-萘基甲醛、1-溴-2-萘基甲醛、6-甲氧基-2-萘基甲醛和 7-甲基-2-萘基甲醛。

15

20

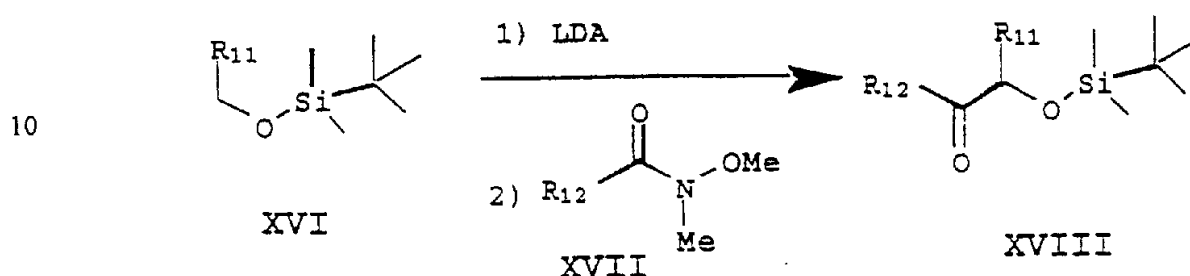
为说明起见，商业可获得的杂芳基醛(XI)的实例可包括2,6-二苯基-4-吡啶甲醛、喹啉-3-甲醛、2-氯-3-喹啉甲醛、2-氯-6-甲氧基-3-喹啉甲醛、2-咪唑甲醛、N-1-苄基-2-咪唑甲醛、2-甲基-3-咪唑甲醛、3-咪唑甲醛、2-乙基-4-甲基-3-咪唑甲醛、4-甲基-5-咪唑甲醛和2-苯基-4-咪唑甲醛。

而且，可以根据本领域技术人员熟知的标准合成转变方法，将商业可获得的杂芳基羧酸或其衍生物转化为杂芳基醛。例如，通过用二异丁基氢化铝处理，可以将杂芳基酯还原为醛。为说明起见，可以被转化为杂芳基醛(XI)的商业可获得的杂芳基羧酸或其衍生物的实例可包括2-氯-6-甲基-4-嘧啶甲酸甲酯、4-羧基嘧啶、2,6-二甲氧基-4-嘧啶甲酸甲酯和4,6-二苯基-2-嘧啶甲酸甲酯。或者，通过锂-卤素交换并用二甲基甲酰胺骤冷阴离子，而将杂芳基卤化物转化为杂芳基醛(XI)。为说明起见，可以被转化为杂芳基醛(XI)的商业可获得的杂芳基卤化物的实例可包括6-氯-2,4-二甲氧基嘧啶、4-氯-2-甲硫基嘧啶、2-氨基-4-氯-6-甲基嘧啶、4-氯-2-苯基喹啉、4-氯-2-甲基喹啉、4-氯-2-甲基喹啉、4-氯-7-(三氟甲基)喹啉、4-氯-6-甲氧基喹啉、4-氯-2-甲基吡啶、2,5-二甲基-4-溴吡啶、2-乙氧基-4-溴吡啶、3-氨基-4-氯喹啉和3-氨基-4-氯吡啶(注：首先将取代的杂芳基卤化物衍生物的氨基进行适当的保护)。

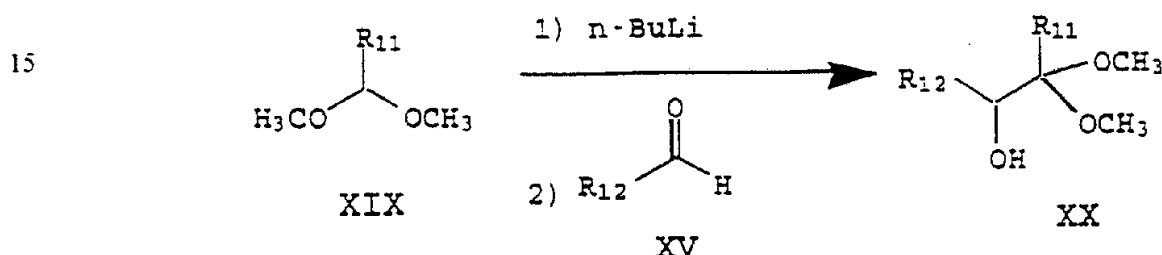
可以制备流程II的 $\alpha$ -羟基酮(VIa)或 $\alpha$ -甲硅烷氧基酮(VIb)，如当 $R_{11}$ 为4-吡啶基或4-喹啉基时，可以通过产生保护的甲硅烷基醚(XVI)的阴离子并根据流程Va所示使其与N-甲基-N-甲氧基酰胺(XVII)反应(Gallagher等, Biorg. Med. Chem. Lett. 1995, 1171-1176)。在三乙胺存在下，通过使 $R_{12}-C(O)Cl$ (如3,5-双(三氟甲基)苯甲酰氯、2-溴苯甲酰氯、2-氟苯甲酰氯、五氟苯甲酰氯、2,4-二氟苯甲酰氯、2,6-二氟苯甲酰氯、2,6-二氯苯甲酰氯、邻-甲苯酰氯、间-茴香酰氯、3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯、4-联苯基碳酰氯、4-叔丁基苯甲酰氯、4-正丁基苯甲酰氯、4-氟基苯甲酰氯、2-萘酰氯、2,5-二氟苯甲酰氯、5-(二甲基氨基磺

酰基)-2-甲氧基苯甲酰氯、2,3-二氯苯甲酰氯、1-萘酰氯、2-乙氧基-1-萘酰氯和2-萘酰氯, 这些化合物均可由商业获得)与N,O-二甲基羟胺反应, 可以获得N-甲基-N-甲氧基酰胺(XVII)。由相应的 $R_{12}-C(O)OH$ , 经草酰氯或亚硫酰氯处理, 可以制备此类酰氯(分别参照Tet. Lett. 1993, 3543-3546; 及Julia等的J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1991, 第5卷, 第1101 - 1105页)。

流程 Va

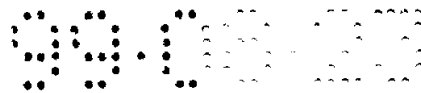


流程 Vb



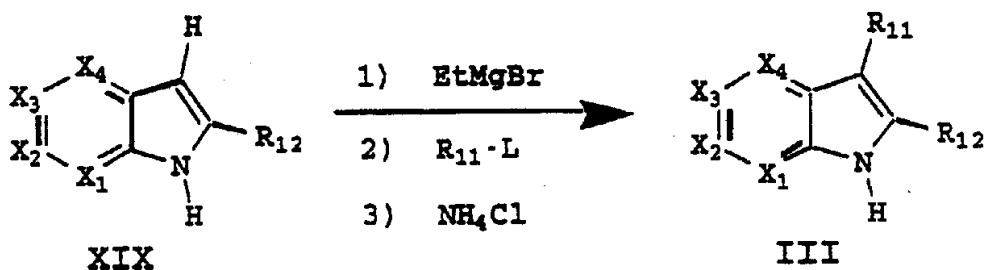
20 或者将根据流程 Vb 制备的二甲基缩醛(dimethylketal)XX 可以用于流程 II 的方法中, 代替 $\alpha$ -羟基酮(VIa)和 $\alpha$ -甲硅烷氧基(VIb)。通过使二甲氧基缩醛(dimethoxyacetal)XIX 阴离子与醛 XV 反应, 可以制备二甲基缩醛 XX。根据本领域技术人员熟知的方法, 由相应的醛 XI (如 2,6-二苯基-4-吡啶甲醛、喹啉-3-甲醛、2-氯-3-喹啉甲醛、2-氯-6-甲氧基-3-喹啉甲醛、2-咪唑甲醛、N-1-苄基-2-咪唑甲醛、2-甲基-3-咪唑甲醛、3-咪唑甲醛、2-乙基-4-甲基-3-咪唑甲醛、4-甲基-5-咪唑甲醛和 2-苯基-4-咪唑甲醛, 这些化合物均可由商业获得)可以容易地制备二甲氧基缩醛 XIX。

25



或者，通过使 2-取代的吲哚或氮杂吲哚(XIX) (如 2-(4-氟苯基)吲哚、2-(2-萘基)吲哚和 2-(4-氟苯基)吲哚，这些化合物均可由商业获得)与  $R_{11}-L$  (其中 L 为离去基团，如氯、溴、碘等)和类似基团(如 4-氟吡啶、4-氟喹啉或 4-氟嘧啶，这些化合物均可由商业获得)反应，可以制备吲哚或氮杂吲哚(III) (流程 VI)。通过在醚中用甲基溴化镁处理 2-取代的吲哚或氮杂吲哚(XIX)、随后加入  $R_{11}-L$  并于 160 °C、在金属钢瓶中加热 20 小时，可以获得吲哚或氮杂吲哚(III) (美国专利 3, 551, 567)。

流程 VI



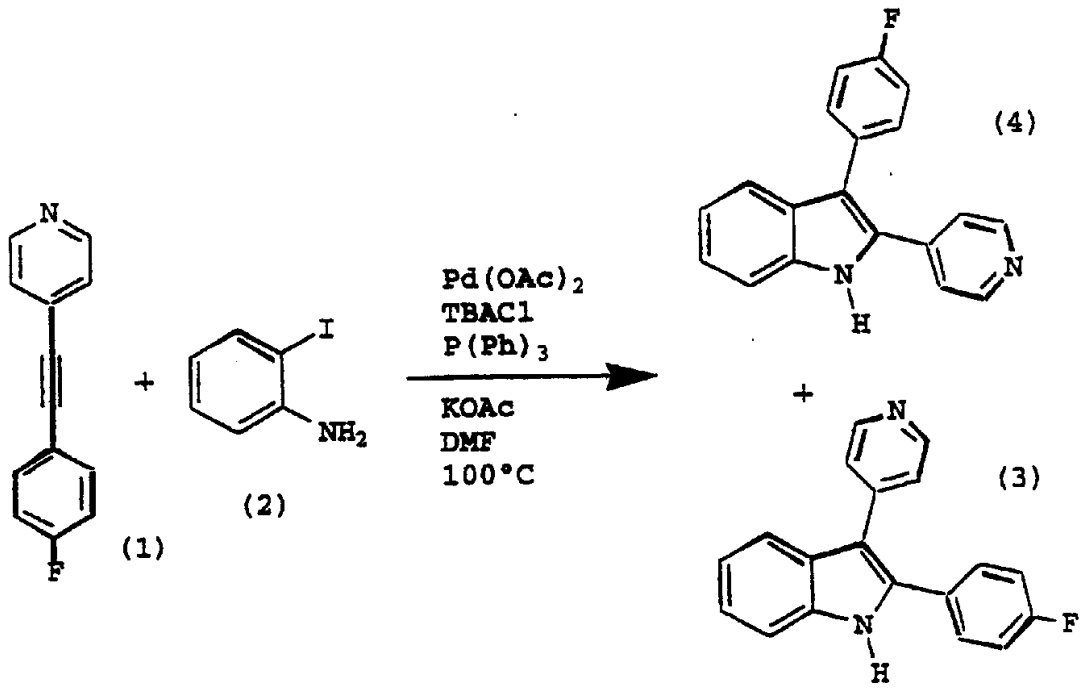
10

包括下述以进一步说明用于制备本发明的新化合物的合成方法。流程 I 中所述的钯介导的偶合反应的具体实例在流程 VII 中说明，其中使 1-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)乙炔(1)和 2-碘代苯胺(2)反应，分别得到区域异构的 2,3-二取代的吲哚(3)和(4)的 1:4 的混合物。通过快速层析分离化合物(4)和化合物(3)。

15

20

流程 VII



5

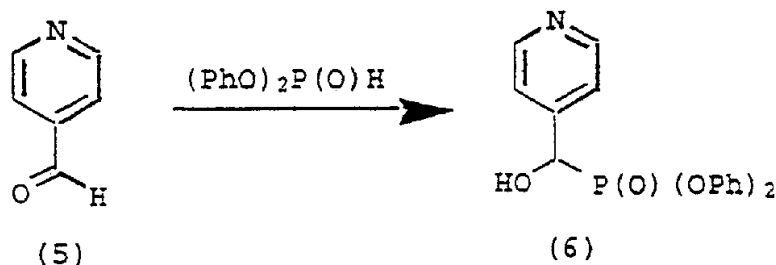
10

15

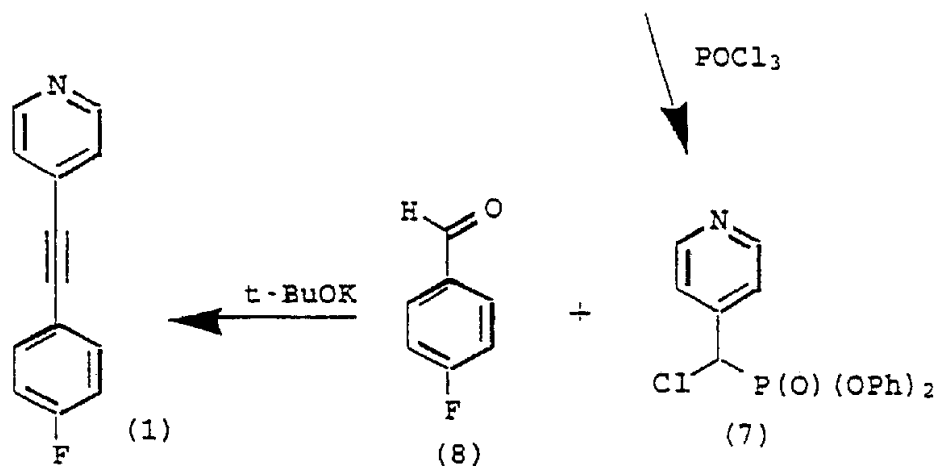
或者，通过流程 I 所述的钨介导的方法，使取代的乙炔和碘代苯胺偶合。取代的 2-碘代苯胺可以购得或者根据本领域技术人员熟知的标准方法制备。例如，用各种碘化试剂像 N-碘代琥珀酰亚胺使取代的苯胺衍生物单碘化，得到 2-碘代苯胺衍生物。如流程 VIII 中制备 1-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)乙炔(1)所述，可以获得流程 IV 中所述的取代的乙炔。用磷酰氯处理亚磷酸二苯酯和 4-吡啶甲醛(5)的加合物(6)，可以得到氯代衍生物(7)。通过用 2.1 当量的叔丁醇钾处理氯代衍生物(7)和 4-氟苯甲醛(8)，进行缩合和消去反应得到所述炔(1)。

流程 VIII

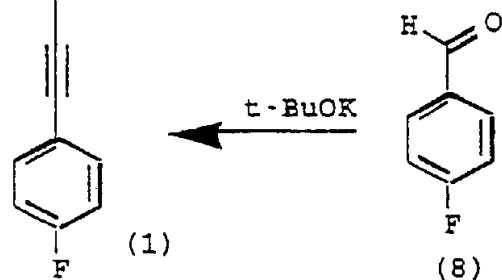
10



15



20



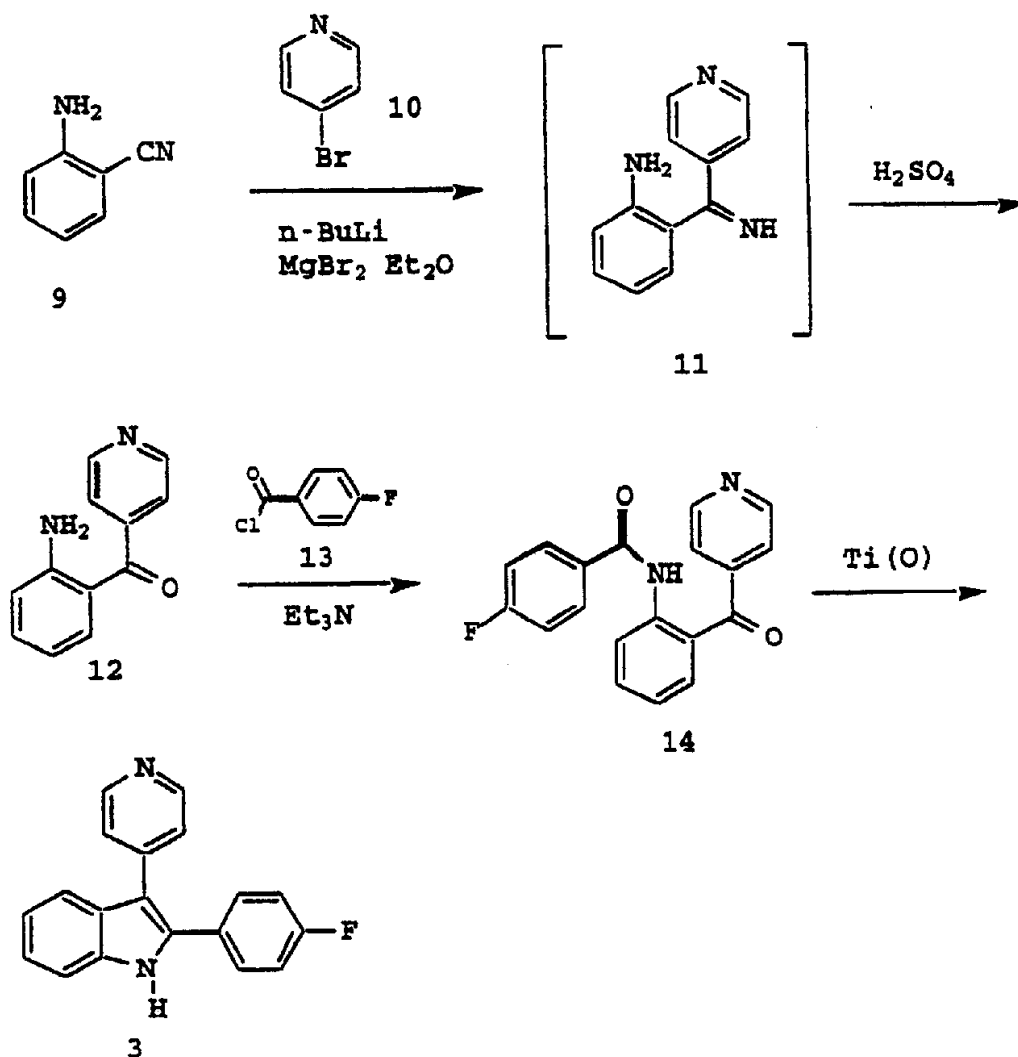
流程 IX 说明根据流程 III 的方法(二氧化钛介导的偶合反应)制备取代的吡啶。通过在低温(-78 °C)用正丁基锂处理、接着用溴化镁醚合物处理制备 4-溴吡啶(10)的格利雅试剂(grignard)。于低温(-50 °C)下，将冷却的(10)的格利雅试剂溶液加至氨基苯甲腈(9)中，随后温热至室温。通过用硫酸处理将产生的亚胺(11)水解为苯胺基酮(12)。用 4-氟苯甲酰氯(13)使苯胺基酮(12)酰化，得到酮基酰胺(14)。用二氧化钛处理

25



该酮基酰胺(14)完成吲哚(3)的区域特异性合成。

流程 IX



5

流程 X 说明根据流程 II 的方法(酸介导的氨基芳基或氨基杂芳基和取代的苯偶姻的缩合)制备吲哚和氮杂吲哚。于高温下,通过用过量的对-甲苯磺酸在二甲苯中处理,进行 2,6-二氨基吡啶(15)与 1-(4-氟苯基)-2-叔丁基二甲基硅烷氧基-2-(4-吡啶基)乙酮(16)的缩合,得到氮杂吲哚(17)和(18),经快速层析可以将它们分离。

10

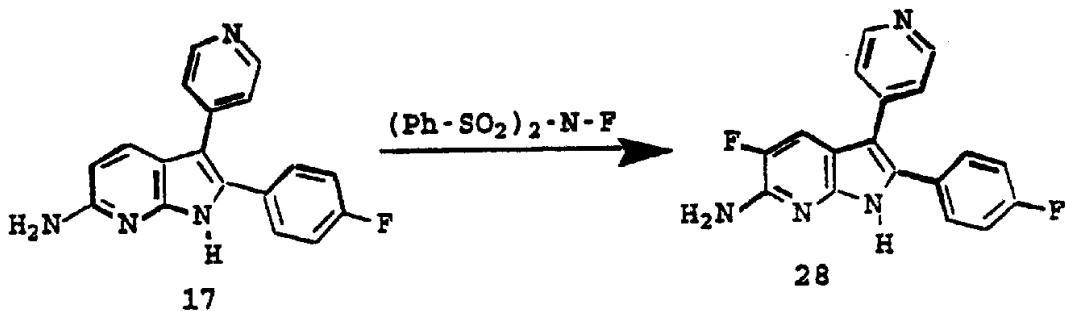
通过在 2,3-二取代的吲哚或氮杂吲哚的适当位置的基团(如氨基、羧基、卤代、取代的烷基等基团)上进行反应,可以容易地完成 2,3-



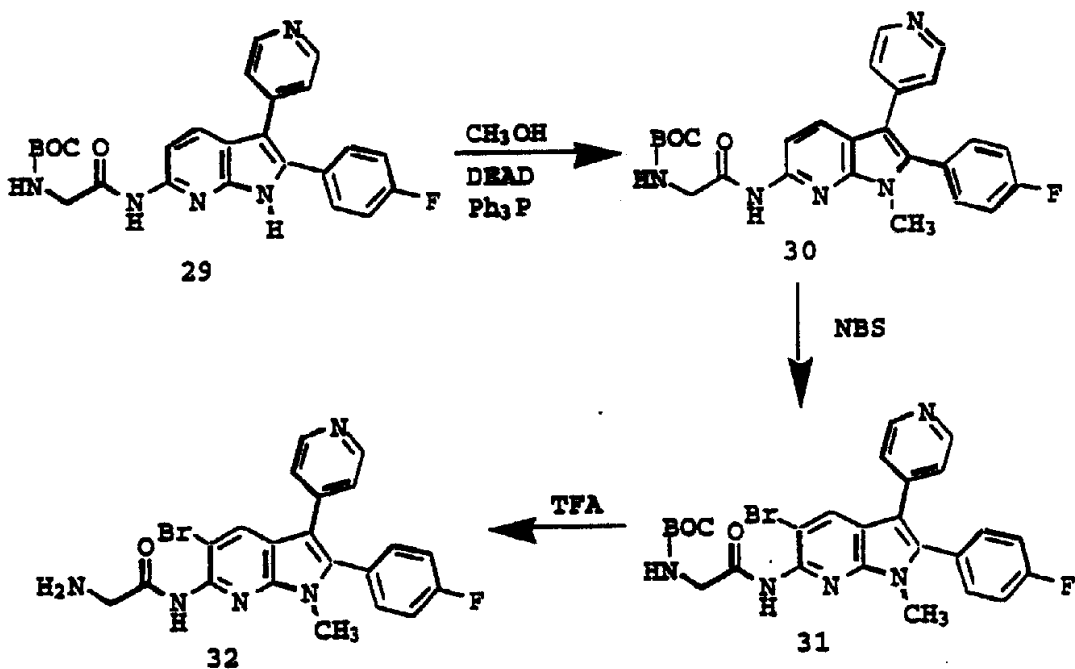




流程 XIV



流程 XV



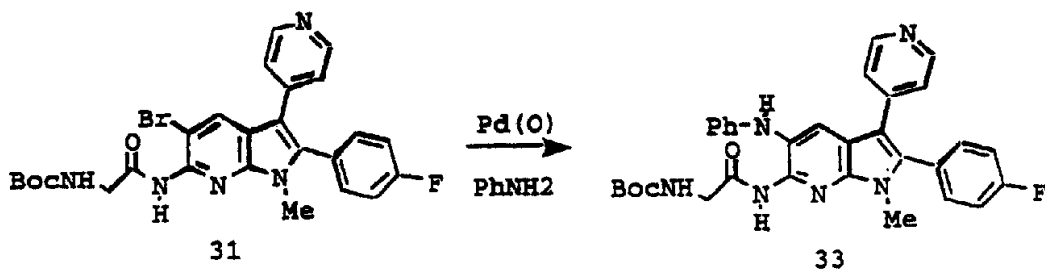
5

而且，通过用 Mitsunobu 的条件，可以容易地在吡啶氮上进行 2,3-二取代的吡啶或氮杂吡啶的官能化，其中通过用三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 处理使适当的醇活化，然后与吡啶或氮杂吡啶化合物反应。例如，在流程 XV 中，在 Mitsunobu 条件下使 (29) 的吡啶氮 N-甲基化，然后与 NBS 反应，得到 5-溴-N-1-甲基衍生物，接着去保护得到 (32)。

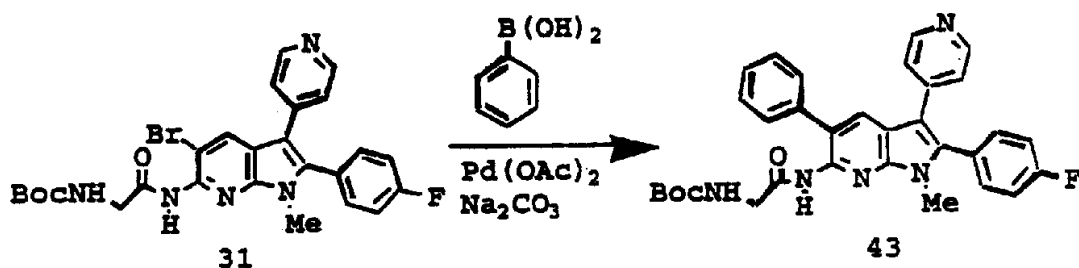
10



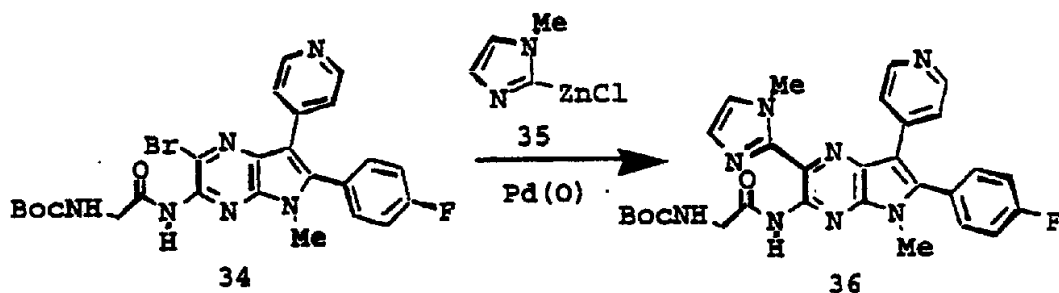
### 流程 XVI



### 流程 XVII



### 流程 XVIII



而且，通过进行位置特异性亲电卤化、随后进行钯介导的偶合反应引入芳基取代基，可以容易地完成 2,3-二取代的咪唑或氮杂咪唑的官能化。或者，通过锂卤素交换、随后用三烷基锡烷基氯（如三丁基锡烷基氯或三甲基锡烷基氯）骤冷，可以将芳基卤化物转化为芳基锡烷。然后在钯(0)存在下，使该芳基锡烷在偶合方法中反应。本领域技术人员熟知钯(0)帮助偶合的各种条件和方法(Jiro Tsuji: 钯试剂和催化剂 - 有机合成的改进, Wiley (1995)和 Heck: 有机合成中的钯试剂, Academic Press (1985))。

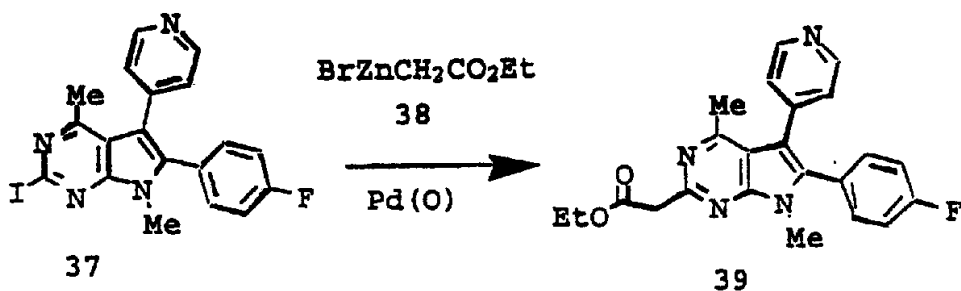
5

10

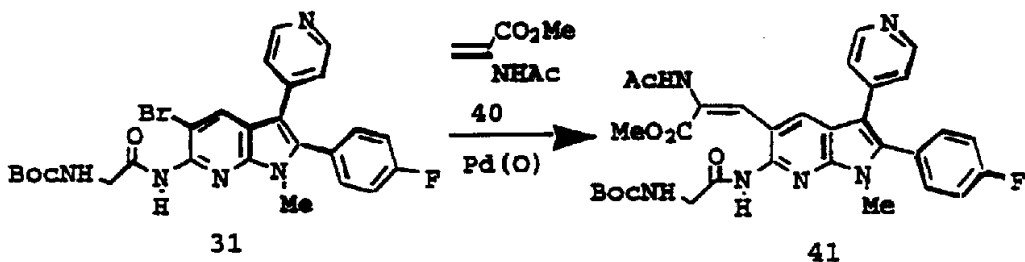
15



流程 XIX

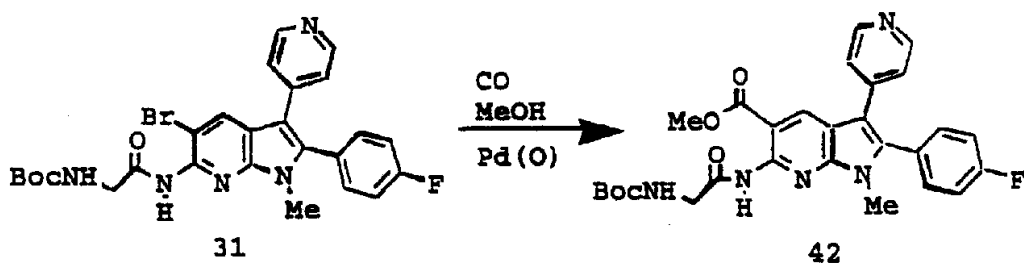


流程 XX



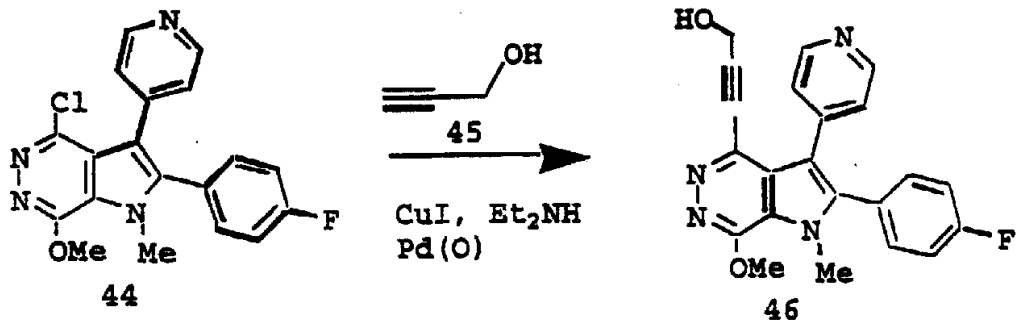
5 流程 XVI-XXIII 说明用钯介导的偶合制备本发明的化合物。例如，流程 XVI 说明在钯(0)介导的偶合中，使溴代化合物(31)与苯胺(其它的胺也可以，见 Buchwald 等，J. Am. Chem. Soc. 7901 (1994); Buchwald 等，Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1348 (1995); Hartwig 等，J. Am. Chem. Soc. 5969 (1994))偶合，得到化合物(33)。或者，  
10 如流程 XVII 所示，使化合物(31)与芳基硼酸偶合，得到苯基取代的衍生物(43)(见 Chem. Lett. 1405 (1989); Bull. Chem. Soc. Jpn 3008 (1988); Synthesis 184 (1989); Tetrahedron Lett 1523 (1990))。

流程 XXI

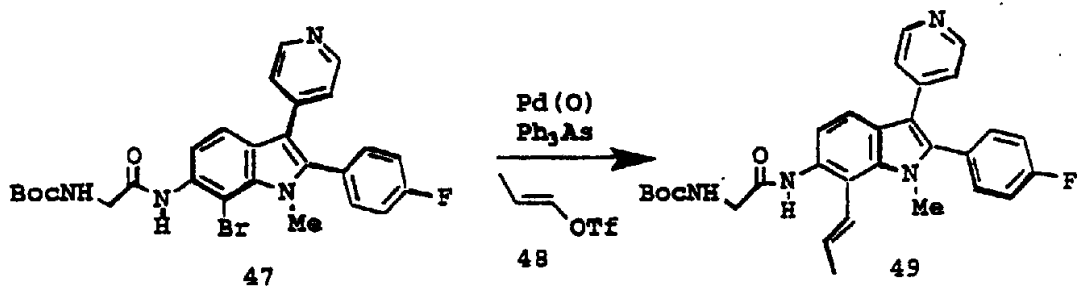


15

流程 XXII



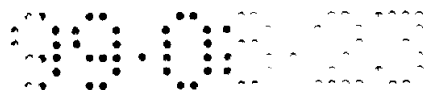
流程 XXIII



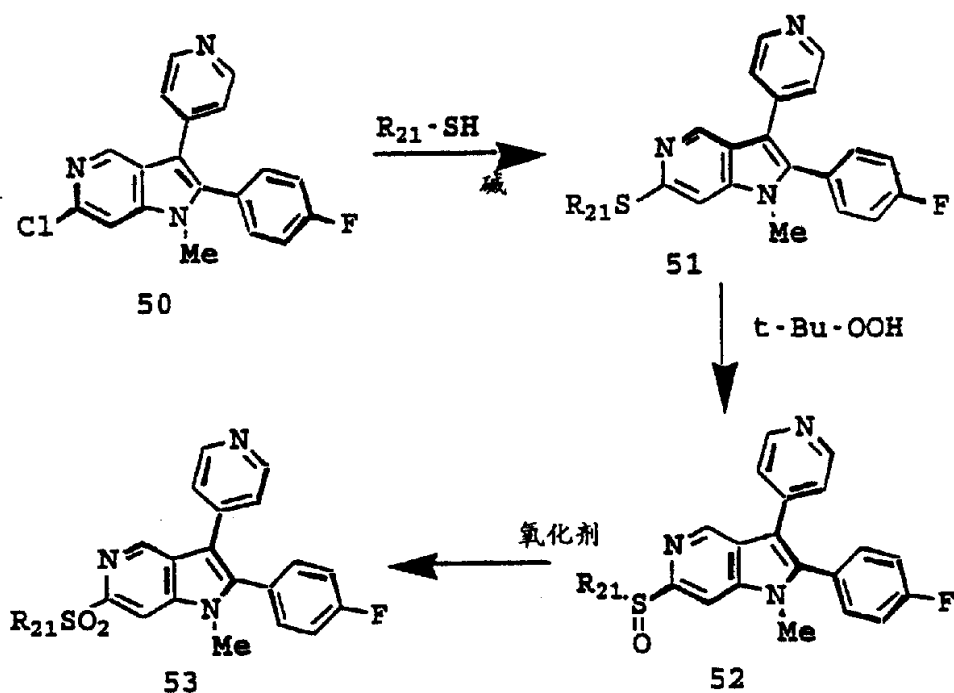
5 如流程 XVIII 所例证使溴代化合物(34)偶合到像咪唑样的杂环上, 在  
 文献中证明了类似的体系(用四三苯膦钯(0)使(35)加到 2-溴代吡啶  
 上, A. S. Bell 等, Tetrahedron Lett. 5013 (1988)和 Synthesis 843  
 (1987)). 由 4-氨基-2-巯基-6-甲基嘧啶, 通过转化为相应的 2-碘代  
 10 衍生物(以类似于在 Zh. Org. Khim. (1991) 2235-2236 中可见的溴  
 和溴化氢的条件, 用碘和碘化氢)、然后根据流程 X 所示的方法转化为  
 (37), 可以制备化合物(37) (流程 IX)。以类似于先前所述与 4, 6-  
 二甲基-2-碘代吡啶偶合的方法(见: Yamanaka 等, Chem. Pharm.  
 Bull. 4309 (1985)), 用四三苯膦钯(0)使 Reformatsky 试剂(38)偶  
 合到碘代衍生物(37)上。

15

20

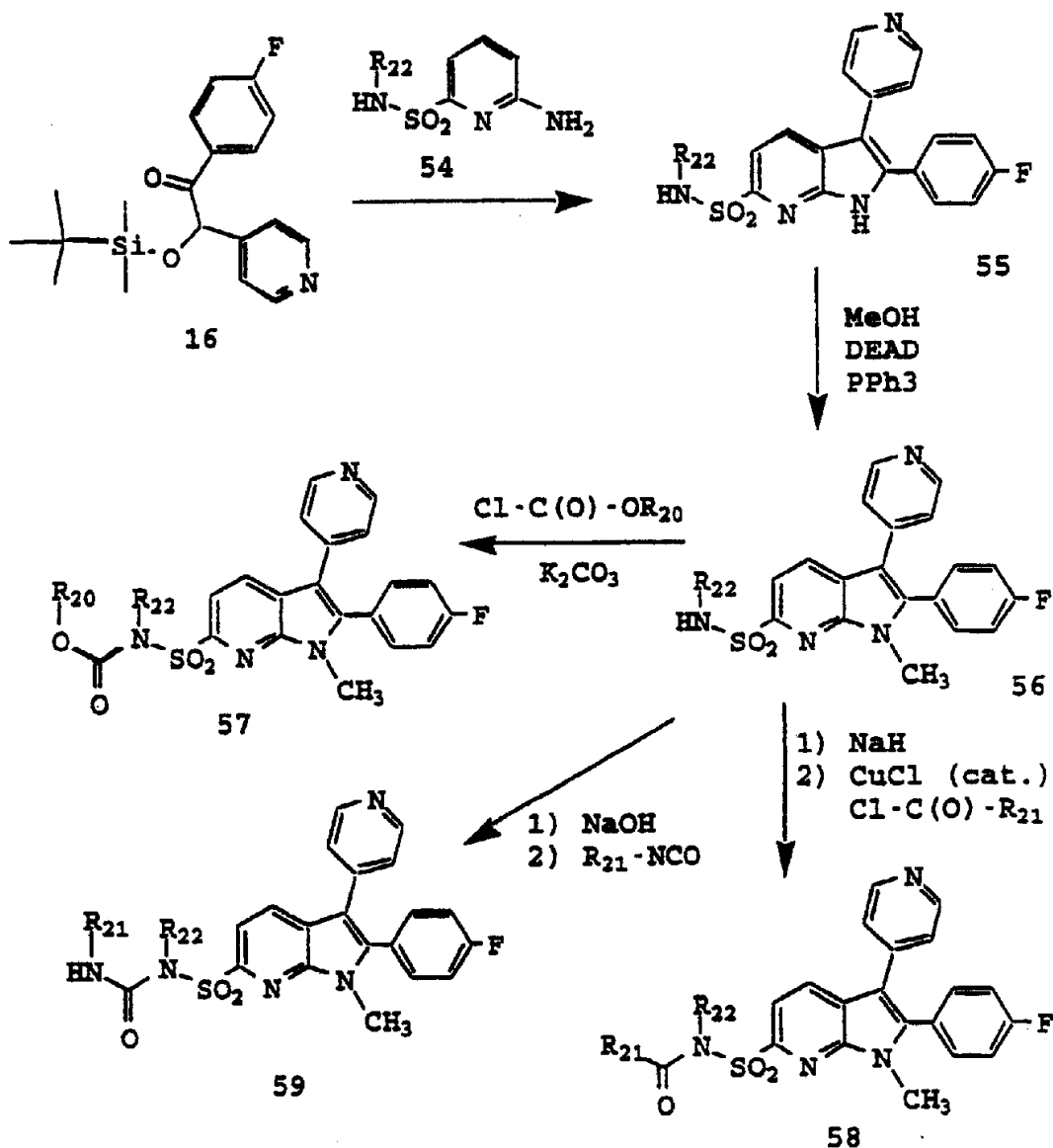


流程 XXIV



由流程 XX 的化合物 (41), 通过还原 (如在 Rh(DIPAMP) 存在下用氢气), 可以直接制备非天然氨基酸。用先前类似转化使用的条件 ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $(o\text{-tol})_3\text{P}$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ 、乙腈, 见 J. Org. Chem. 2584 (1991); Synthesis 414 (1989); J. Org. Chem. 1289 (1991); Tetrahedron 7151 (1990)), 通过钯(0)介导的烯酰胺(eneamide) (40) 与溴代衍生物 (41) 的直接偶合, 可以获得化合物 (41) 本身。根据流程 XXI 所示, 用先前类似转化使用的条件 (与 2,6-二氯吡嗪一起使用的  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、三苯膦、甲醇、一氧化碳, 见 Synthesis 923 (1990)), 可以将溴代衍生物 (31) 转化为羧甲基衍生物 (42)。根据流程 XXII 所示, 用先前类似转化使用的条件 (四三苯膦钯(0)、 $\text{CuI}$ 、 $\text{Et}_3\text{N}$ , 见: Synthesis 728 (1984)), 可以使乙炔基直接偶合到氮杂吲哚或吲哚上。根据流程 X 的方法, 用商业可获得的 3-甲氧基-4-氨基-6-氯-吡嗪, 可以获得化合物 (44)。根据流程 XXIII 所示, 可以容易地完成适当的 2,3-二取代的吲哚或氮杂吲哚的乙烯基官能化。

流程 XXV



根据上述将流程 XXIII 的溴代衍生物 (47) 转化为三丁基锡烷衍生物后, 用先前类似转化使用的条件 (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、Ph<sub>3</sub>As、NMP, 见  
 5 Tetrahedron Lett. 4243 (1991)), 进行钯(0)介导的与三氟甲磺酸  
 乙烯基酯的偶合。用类似于流程 X 的方法, 可以由 3-氨基-2-溴代苯  
 胺可以获得化合物 (47)。





(1992)). 例如, 用硫醇试剂可以取代化合物(50)的氯代基团。在吡啶存在下, 通过用叔丁基氢过氧化物处理, 可以将硫化物(51)氧化为亚砷(52) (Kagan 等, *Tetrahedron asymmetry* (1990) 597-610), 或者进一步氧化为砷(53) (Trost 等, *Tetrahedron Lett* (1981) 1287)。

5            在吡啶形成(流程 I 或 II)前, 可以引入磺酰胺基团, 然后根据流程 XXV 所示进一步官能化。使磺酰胺(56)与过量的氯代甲酸酯反应导致化合物(57)(其中  $CR_3 = -S(O)_2-NR_{22}-C(O)-OR_{20}$  (J. Med. Chem. (1990) 2393-2407)的形成。用氢氧化钠使磺酰胺脱质子化后, 使磺酰胺(56)与酰氯反应导致化合物(58) (其中  $CR_3 = -S(O)_2-NR_{22}-C(O)-R_{21}$  (Curran, J. Org. Chem. (1990) 4584-4595)的形成。使磺酰胺(56)与异氰酸酯反应导致化合物(59) (其中  $CR_3 = -S(O)_2-NR_{22}-C(O)-NR_5R_{21}$ , 其中  $R_5 =$  氢 (Howbert 等, J. Med. Chem. (1990) 2393-2407)的形成。

10            根据流程 XXVI 所示, 可以引入取代基  $CR_3 = -NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$ 。首先, 在还原胺化反应中使化合物(60)的氨基烷基化, 得到化合物(61)。然后使氨基取代基烷基化的化合物(61)与邻-亚苯基硫酸酯反应得到(62), 接着如流程 XXVI 所示进一步与仲胺反应, 得到化合物(63) (其中  $CR_3 = -NR_{22}-S(O)_2-NR_5R_{21}$  (Lee 等, *Bull. Korean Chem. Soc.* (1992), 357)。

15            另外的制备吡啶和氮杂吡啶的方法包括在下列参考文献中: G. Gribble: 吡啶环合成的最新进展 - 方法和在现代有机合成中的应用, 第 145-172 页; R. Sundberg 和 P. V. Nguyen: 五元环系: 吡咯和苯并衍生物, 第 5 章, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*). 可以理解这些新化合物不限于这些公开的制备方法。

20            通过使适当的烷基、芳基、杂芳基、杂环基等格利雅试剂或锂试剂与磺酰氯或二氧化硫反应、接着用卤素(优选氯)氧化, 可以制备磺酰基卤化物。烷基、芳基、杂芳基、杂环基等格利雅试剂或锂试剂可以由它们的相应的卤化物(如氯化物或溴化物)化合物制备, 这些相应的化合物可以由商业获得, 或者可以根据本领域技术人员已知的方法



由商业可获得的原料制备。或者，可以在水存在并小心控制条件下，用氯将硫醇氧化为磺酰氯。另外，用试剂如  $\text{PCl}_5$ 、 $\text{SOCl}_2$ 、 $\text{ClC(O)C(O)Cl}$  等可以将磺酸转化为磺酰基卤化物，也可以用适当的脱水剂将其转化为酸酐。这些磺酸可以由商业获得，或者可以用本领域熟知的方法由商业可获得的原料制备。可以用亚磺酰基卤化物或氧硫基卤代替磺酰基卤化物制备其中磺酰基分别被亚磺酰基或硫取代的化合物。根据本领域熟知的方法，例如通过与硫酸、三氧化硫、三氧化硫配合物像  $\text{DMF(SO}_3\text{)}$ 、吡啶( $\text{SO}_3$ )、 $\text{N,N-二甲基乙酰胺(SO}_3\text{)}$  等反应，使芳环磺化，可以制备芳基磺酸、苯并稠合的杂环基磺酸或杂芳基磺酸。优选通过与  $\text{DMF(SO}_3\text{)}$  和  $\text{SOCl}_2$  或  $\text{ClC(O)C(O)Cl}$  反应，由此类芳族化合物制备这些磺酰基卤化物。这些反应可以逐步进行或在一个反应罐中进行。

烷基磺酸、芳基磺酸、杂环基磺酸、杂芳基磺酸、烷基硫醇、芳基硫醇、杂环基硫醇、杂芳基硫醇、烷基卤化物、芳基卤化物、杂环基卤化物、杂芳基卤化物等可由商业获得，或者用本领域熟知的标准方法由商业可获得的原料制备。

在适当的溶剂中，用适当的氧化剂氧化硫醚衍生物，可以将硫醚转化为相应的砜或亚砜。适当的氧化剂包括如过氧化氢、间-过硼酸钠、过硫酸氢钾制剂(过一硫酸钾)、间-氯过苯甲酸、高碘酸等(包括它们的混合物)。适当的溶剂包括乙酸(对间-过硼酸钠而言)，对其它的过酸，包括醚如四氢呋喃和二氧六环、乙腈、二甲基甲酰胺等(包括它们的混合物)。

上述化学反应是这些反应在本发明化合物制备中最广泛的应用意义上公开的。偶尔，这些反应可能不适用于公开范围的每个化合物。本领域的技术人员可以容易地识别发生该种情况的化合物。在所有这些情况下，或者可以通过本领域技术人员已知的常规改进如通过对于扰基团的适当保护改变成其它常规的试剂、通过对反应条件进行通常的改进等成功地进行这些反应，或者在此公开的或其它常规的反应可

以适用于相应的本发明化合物的制备。在所有的制备方法中，所有的原料均是已知的或由已知的原料可以容易地制备。

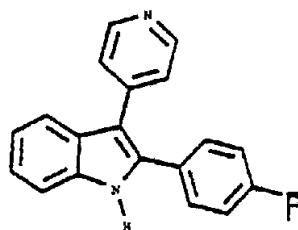
本发明也包括本发明化合物的前体药物。前体药物为活性的或非活性的化合物，在将该前体药物给予病人后，通过体内生理作用如水解、代谢等该化合物可以被化学修饰为本发明的化合物。其适合性和有关前体药物制备和使用的技术是本领域技术人员熟知的。关于涉及酯的前体药物的总论见 Svensson 和 Tunek 的药物代谢综述 165(1985) 和 Bundgaard 的前体药物的设计, Elsevier (1985)。掩蔽羧酸盐阴离子的实例包括各种酯如烷基酯(如甲基酯、乙基酯)、环烷基酯(如环己基酯)、芳烷基酯(如苄基酯、对-甲氧基苄基酯)和烷基羰基氧基烷基酯(如新戊酰氧基甲基酯)。胺可以被掩蔽为芳基羰基氧基甲基取代的衍生物，在体内可以被酯酶裂解释放游离的药物和甲醛(Bungarrd, J. Med. Chem. 2503 (1989))。而且含有酸性 NH 基团如咪唑、亚胺、吡啶等的药物可以用 N-酰氧基甲基掩蔽(Bundgaard 的前体药物的设计, Elsevier (1985))。羟基可以被掩蔽为酯和醚。

无需进一步说明，相信本领域技术人员根据前述可以充分利用本发明。因此，下列优选的具体实施方案仅仅用于说明，而不以任何方式限制公开的内容的其它部分。

所有的试剂均不经纯化使用。所有的质子和碳 NMR 光谱均由 Varian VXR-300 或 VXR-400 核磁共振光谱仪获得。

下列实施例说明本发明化合物以及本发明化合物制备中使用的中间体的制备。

实施例 1



3

## 部分 A

## 1-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)乙炔(1)

用 1 小时, 将 4-吡啶甲醛(5) (25.0g, 0.232mol)滴加至冷却(0 °C)的亚磷酸二苯酯(54.0g, 0.23mol)和 THF (100ml)溶液中。加入完成后, 使该反应物升至 23 °C。16 小时后, 真空浓缩该反应物, 直接经快速层析纯化, 用 100%乙酸乙酯洗脱, 得到 4-吡啶基-羟甲基二苯基膦酸酯(6): 质谱(CI) 342 (MH<sup>+</sup>)。

将 4-吡啶基-羟甲基二苯基膦酸酯(6) (15.3g, 46mmol)、二乙基苯胺(4ml)和磷酰氯(50ml)加热至 90 °C 16 小时。通过将该反应混合物倾至冰(400g)中使该反应物骤冷。加入碳酸钾至溶液的 pH 为 8, 接着用二氯甲烷(3 × 200ml)萃取。干燥(硫酸镁)后, 浓缩该反应物, 得到为固体的粗品 4-吡啶基-氯代甲基二苯基膦酸酯(7), 将其不经进一步纯化用于下一步骤: 质谱(CI) 360 (MH<sup>+</sup>)。于 23 °C、氩气下, 将固体叔丁醇钾(3.30g, 29.2mmol)加至 4-吡啶基-氯代甲基二苯基膦酸酯(7) (5.00g, 13.9mmol)、4-氟苯甲醛(8) (2.00g, 15.3mmol)和 THF (70ml)中。16 小时后, 用 3 分钟加入水(200ml)使该反应物骤冷。用 1N HCl 将该溶液的 pH 调至 7 后, 用乙酸乙酯(3 × 350ml)萃取该混合物并干燥(硫酸镁)。真空浓缩后, 残留物经快速层析纯化(乙酸乙酯:二氯甲烷 1:1 洗脱), 得到为固体的 1-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)乙炔(1): 质谱(CI) 198 (MH<sup>+</sup>)。

## 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)吲哚(3)

将 2-碘代苯胺(2) (525mg, 2.40mmol)加至乙酸钬(26.9mg, 0.120mmol)、三苯膦(31.5mg, 0.120mmol)、乙酸钾(1.18g, 12.0mmol)四丁基氯化铵(547mg, 2.40mmol)、1-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)乙炔(1) (1.0g, 4.8mmol)和 DMF (20ml)。于氩气下, 将该反应物温热至 100 °C 17 小时。冷却至 23 °C 后, 将该反应物倾至水(200ml)中, 用乙酸乙酯(3 × 100ml)萃取, 干燥(硫酸镁), 真空浓缩后, 残留物经硅胶快速层析

纯化(甲醇:乙酸乙酯 1:19), 得到吡啶(3)和(4)区域异构体的混合物  
(4:1): 质谱(CI) 298 (MH<sup>+</sup>).

部分 B

5 4-(2-氨基苯甲酰基)吡啶(12)

于氩气下, 用 1 小时将 4-溴吡啶(10) (49.38g, 0.254mol, 通过分配  
于乙醚和饱和的碳酸氢盐之间从盐酸盐中游离出来)和乙醚(200ml)加  
至冷却(- 78 °C)的正丁基锂(0.381 mol, 2.5M 的己烷溶液)溶液中。于  
- 78 °C 30 分钟后, 通过干粉加料漏斗加入溴化镁的乙醚化物(98.37g,  
10 0.381mol)。于 - 78 °C 1 小时后, 于 - 50 °C 将该反应混合物转移至夹  
套加料漏斗中, 用 10 分钟将该溶液加至冷却(- 50 °C)的氨基苯甲腈  
(15.0g, 0.127mol)和苯(400ml)溶液中。将该反应物温热至 23 °C。16 小  
时后, 将该反应物倾至 18%硫酸(100ml)中, 并消化 1 小时。用乙酸乙  
酯(400ml)萃取产生的混合物, 用水(3 × 400ml)洗涤并干燥(硫酸镁)。  
15 真空浓缩后, 残留物经快速层析纯化, 梯度洗脱(1L 二氯甲烷、1L 乙  
酸乙酯:二氯甲烷 1:9、1L 乙酸乙酯:二氯甲烷 2:8、1L 乙酸乙酯:二氯  
甲烷 3:7、1L 乙酸乙酯:二氯甲烷 4:6), 得到为固体的 4-(2-氨基苯甲  
酰基)吡啶(12): 质谱(CI) 199 (MH<sup>+</sup>).

20 或者, 于 - 78 °C, 用 5 分钟将正丁基锂(7.54ml, 18.9mmol)加至 1-  
碘代-2-硝基苯(3.76g, 15.1mmol)的无水 THF (80ml)溶液中。于 - 78 °C  
40 分钟后, 一次性加入异烟酸乙酯的无水 THF (70ml)溶液。10 分钟  
后, 将该反应物温热至 0 °C 10 分钟, 然后用 20ml 冰乙酸:30ml 水骤  
冷。用饱和的碳酸氢钠将 pH 调至 8, 用乙酸乙酯(1 × 500ml)萃取该  
25 混合物, 用盐水(2 × 500ml)洗涤, 干燥(硫酸钠)。真空浓缩后, 用 120ml  
的 5N 氢氧化钠:甲醇:水(1:1:1)处理该反应混合物。真空去除甲醇后,  
用乙酸乙酯(1 × 500ml)萃取该反应混合物, 然后干燥(硫酸钠)。真空  
浓缩后, 残留物经快速层析纯化(梯度洗脱: 二氯甲烷 100%、20%乙

酸乙酯:二氯甲烷, 然后用 40%乙酸乙酯:二氯甲烷), 得到 4-(2-硝基苯甲酰基)吡啶。将 4-(2-硝基苯甲酰基)吡啶(100mg, 0.44mmol)、二氯化锡二水合物(297mg, 1.32mmol)和 1.1ml 浓盐酸温热至 100 °C 10 分钟。冷却至 23 °C 后, 将该反应物倾至水(10ml)和 5N 氢氧化钠(14ml)中, 接着用乙酸乙酯(2 × 50ml)萃取。用盐水(1 × 20ml)洗涤乙酸乙酯层, 干燥(硫酸钠), 真空浓缩得到 4-(2-氨基苯甲酰基)吡啶(12)。

4-(2-(4-氟-N-苯甲酰氨基)苯甲酰基)吡啶(14)

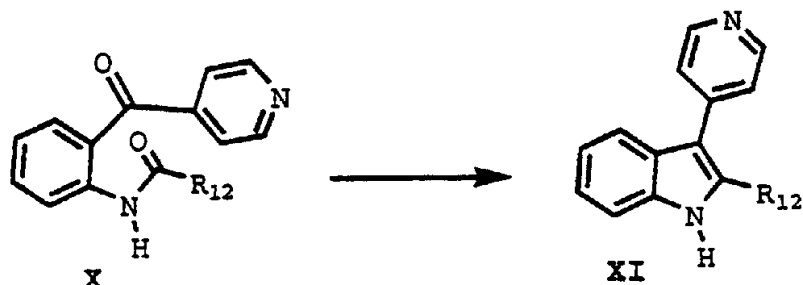
于 23 °C、氩气下, 将 4-氟苯甲酰氯(78.0mg, 0.55mmol)加至 4-(2-氨基苯甲酰基)吡啶(12) (100mg, 0.50mmol)、三乙胺(0.35ml, 2.52ml)和氯仿(5.0ml)中。于 23 °C 24 小时后, 将该反应物倾至水(50ml)中, 用乙酸乙酯(3 × 50ml)萃取并干燥(硫酸镁)。真空浓缩后, 残留物经快速层析纯化(乙酸乙酯:二氯甲烷 1:1), 得到 4-(2-(4-氟-N-苯甲酰氨基)苯甲酰基)吡啶(14): 质谱(CI) 321 (MH<sup>+</sup>)。

3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)吲哚(3)

于氩气、搅拌下, 将石墨(272mg, 3.63)和钾(100mg, 0.33mmol)在 250ml 圆底烧瓶中温热至 150 °C 25 分钟。通过注射器将 THF (30ml) 加至上述热的青铜色固体中, 接着加入三氯化钛(III) (254mg, 1.65mmol) 的 THF (20ml) 悬浮液。将产生的黑色溶液加热至回流 1 小时。然后用 5 分钟将 4-(2-(4-氟-N-苯甲酰氨基)苯甲酰基)吡啶(14) (100mg, 0.33mmol) 和 THF (20ml) 加至热(65 °C)的反应混合物中。于 65 °C 1 小时后, 将该反应物冷却至 23 °C, 通过硅胶垫(20g)过滤。真空浓缩后, 残留物经快速层析纯化(乙酸乙酯:二氯甲烷 1:1), 得到 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)吲哚(3): 质谱(CI) 289 (MH<sup>+</sup>)。

根据上述钛(0)介导的环闭合, 用适当的酰氯得到酰胺(X), 使其闭合为吲哚 XI, 制备下列化合物。应该注意在为 2-(3-溴代噻吩)碳酰

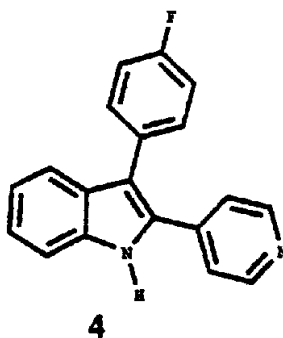
氯的情况下，酰胺 X 在噻吩上含有溴原子，但是环闭合 (Ti) 过程可以从噻吩上去除溴，产生氢取代。



5

R12	MS	MS
3-三氟甲基苯基	371 (MH+)	339 (MH+)
4-氯苯基	335 (M-H)	303 (M-H)
3-甲基苯基	315 (M-H)	285 (MH+)
4-吡啶基	304 (MH+)	272 (MH+)
1-萘基	353 (MH+)	321 (MH+)
2-苯并呋喃基	341 (M-H)	311 (MH+)
4-甲基亚磺酰基苯基	347 (M-H)	
2-(3-溴噻吩)	385 (M-H)	
2-噻吩		275 (M-H)

### 实施例 2

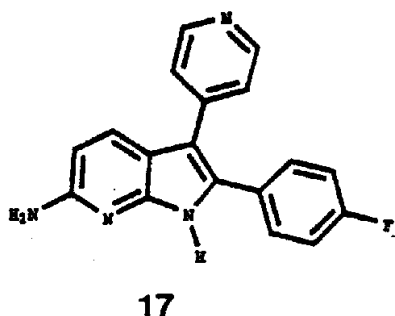


3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)吲哚(4)

对部分得自实施例 1 部分 A 的化合物(4):(3)的 4:1 区域异构体进行快速层析纯化(100%乙酸乙酯), 得到纯的(4): 质谱(CI) 289 (MH+).

5

实施例 3



6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(17)

10

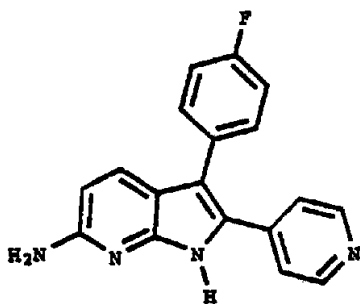
于氩气下, 将 1-(4-氟苯基)-2-叔丁基二甲基硅烷氧基-2-(4-吡啶基)乙酮(16) (3.45g, 10.0mmol)、2,6-二氨基吡啶(1.09g, 10.0mmol)、对-甲苯磺酸一水合物(13.3g, 70.0mmol)和二甲苯(140ml)温热至 60 °C (注: 所有的缩合反应均在防暴屏后进行)。于 60 °C 1 小时后, 将该反应物加热至 135 °C 3 小时。将该反应物冷却至 23 °C 后, 从底层的粘产物残留物中倾出顶层的二甲苯和对甲苯磺酸。使下面的产物层在饱和的碳酸氢盐(100ml)和乙酸乙酯(250ml)之间分配。用盐水(1 × 100ml)洗涤乙酸乙酯层, 干燥(硫酸钠)。真空浓缩后, 残留物经快速层析纯化(2L 乙酸乙酯:己烷 7:3, 然后用 100%乙酸乙酯), 得到纯的分离的区域异构体(17): 质谱(CI) 305 (MH+).

15

20



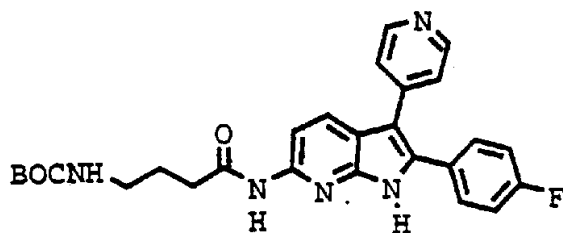
实施例 4



6-氨基-3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-7-氮杂-吲哚(18)

5 经快速层析纯化(100%乙酸乙酯)实施例 3 的下面的 RF 产物, 得到为固体的(18): 质谱(CI) 305 (MH+).

实施例 5



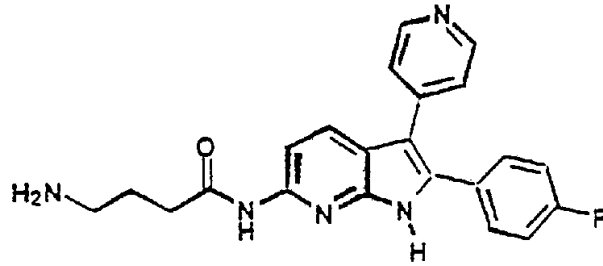
10 6-(4'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(20)

15 混合酸酐偶合的通用方法 - 将氟代甲酸异丁酯(32ml, 0.24mmol)滴加至 - 20 °C 至 30 °C 的 4-叔丁氧基羰基氨基丁酸(19) (50.1mg, 0.247mmol)、4-甲基吗啉(124ml, 1.23mmol)和 THF (2ml)的溶液中。于 - 20 °C 至 30 °C 20 分钟后, 一次性加入 6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(17) (75mg, 0.24mmol)和 THF (3ml)。将该反应物温热至 23 °C。于 23 °C 16 小时后, 将该反应物倾至饱和的碳酸氢盐(80ml)中, 用乙酸乙酯(2 × 100ml)萃取, 用盐水(1 × 100ml)洗涤并干燥(硫酸钠)。真空浓缩后, 残留物经两块制备性层析板(硅胶, 2mm 厚度, 100%乙酸乙酯)纯化, 得到为固体的 6-(4'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-

20

丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(20): 质谱(CI) 489 (MH+). 在该方法中, 用氯代甲酸乙酯代替氯代甲酸异丁酯.

实施例 6

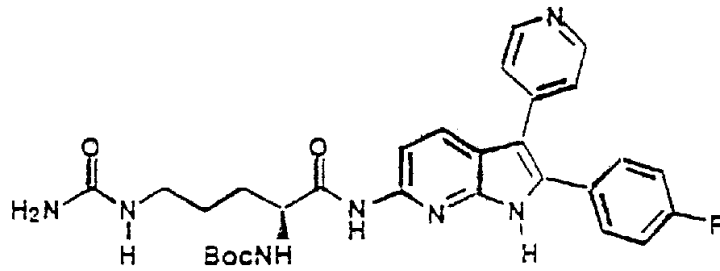


6-(4'-氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(21)

于 23 °C, 将三氟乙酸:水:苯甲醚(900ml: 100ml: 39ml)溶液加至 6-(4'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(20) (38mg, 0.078mmol) 中。于 23 °C 1 小时后, 在通风橱中, 通入氮气浓缩该反应物。用 2ml 乙醚研磨残留物, 过滤产生的固体, 并用乙醚(3 × 2ml)洗涤。将(21)的 TFA 盐溶于 2ml 含有 3 当量的 1N HCl 的水中, 随后冷冻干燥, 得到 6-(4'-氨基-1'-氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(21)的盐酸盐。将该盐酸盐用于生物测定或将游离碱用于生物测定, 其游离碱可以通过分配于乙酸乙酯和饱和的碳酸氢盐之间而获得。干燥(硫酸钠)乙酸乙酯层并真空浓缩, 得到为固体的 6-(4'-氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(21): 质谱(CI) 389 (MH+).

实施例 7

5



6-(5'-胍基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚 (26)

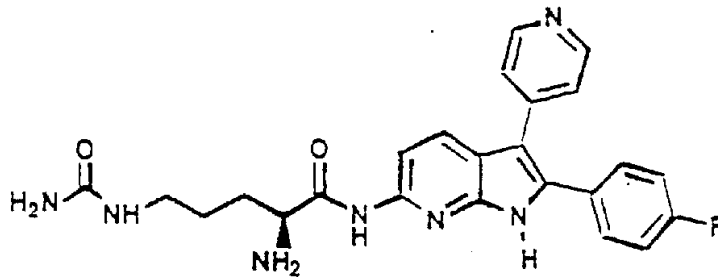
10

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(26): 用 N-t-Boc-瓜氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(5'-胍基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚 (26): 质谱(CI) 562 (MH<sup>+</sup>).

15

实施例 8

20



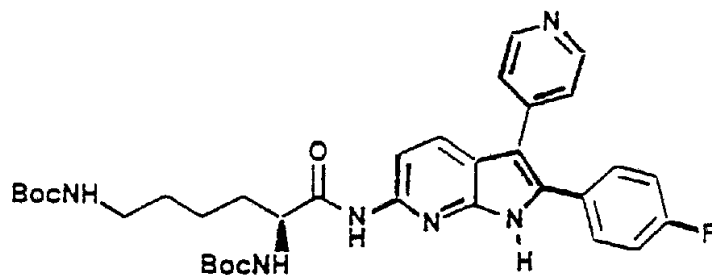
6-(5'-胍基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(27)

25

根据实施例 6 的方法, 由化合物(26)制备化合物(27), 得到 6-(5'-胍基-2'-氧代-3'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚 (27): 质谱(CI) 462 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 9

5



6-(6'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基己氨基)-  
3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(28)

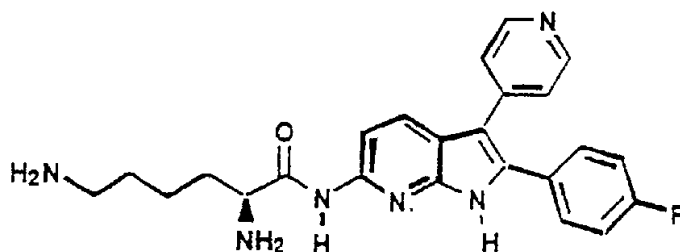
10

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(28): 用 N-a-t-Boc-e-Boc-赖氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(6'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(28): 质谱(CI) 633 (MH<sup>+</sup>).

15

## 实施例 10

20



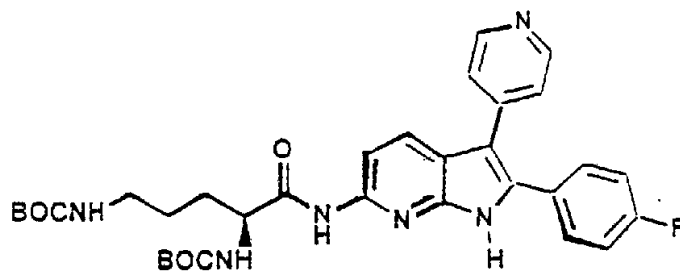
6-(6'-氨基-1'-氧代-2'-氨基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-  
氮杂-吲哚(29)

25

根据实施例 6 的方法, 由化合物(28)制备化合物(29), 得到 6-(6'-  
氨基-1'-氧代-2'-氨基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚  
(29): 质谱(CI) 433 (MH<sup>+</sup>).

实施例 11

5



6-(5'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-  
3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(30)

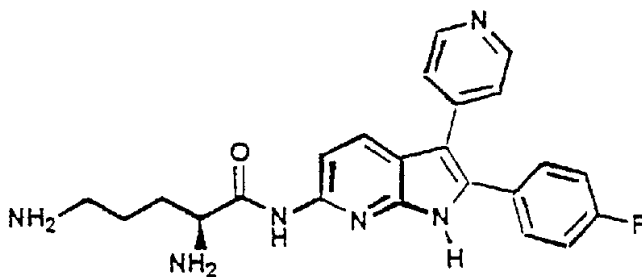
10

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(30): 用 N-*a*-*t*-Boc-*d*-Boc-鸟氨酸代替 N-*t*-Boc-*g*-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(5'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(30): 质谱(CI) 619 (MH<sup>+</sup>).

15

实施例 12

20



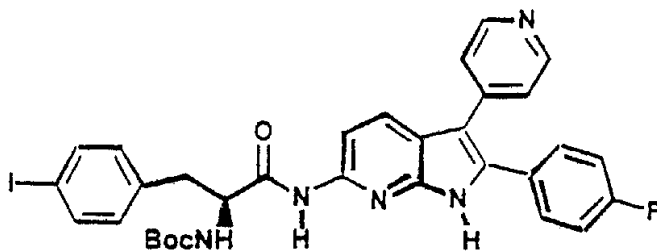
6-(5'-氨基-1'氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-  
氮杂-吲哚(31)

25

根据实施例 6 的方法, 由化合物(30)制备化合物(31), 得到 6-(5'-氨基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚 (31): 质谱(CI) 419 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 13

5



6-(3'-(4-碘代苯基)-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡  
啉基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(32)

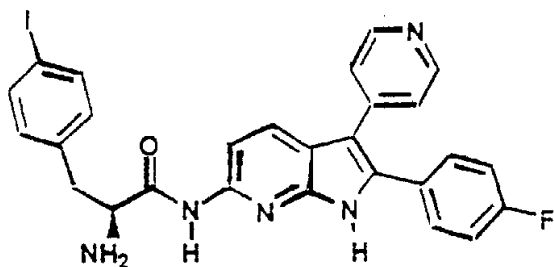
10

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(32): 用 N-a-  
t-Boc-p-碘代苯基甘氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后  
得到 6-(3'-(4-碘代苯基)-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡  
啉基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(32): 质谱(CI) 678 (MH<sup>+</sup>).

15

## 实施例 14

20



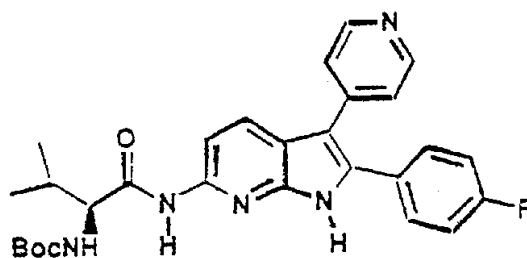
6-(3'-(4-碘代苯基)-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啉基)-2-(4-氟  
苯基)-7-氮杂-吲哚(33)

25

根据实施例 6 的方法, 由化合物(32)制备化合物(33), 得到 6-(3'-  
(4-碘代苯基)-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啉基)-2-(4-氟苯基)-7-氮  
杂-吲哚(33): 质谱(CI) 578 (MH<sup>+</sup>).

实施例 15

5



6-(3'-甲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(34)

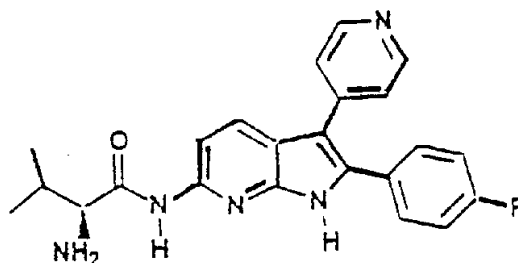
10

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(34): 用 N-*tert*-Boc-缬氨酸代替 N-*tert*-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-甲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(34): 质谱(CI) 504 (MH<sup>+</sup>).

15

实施例 16

20

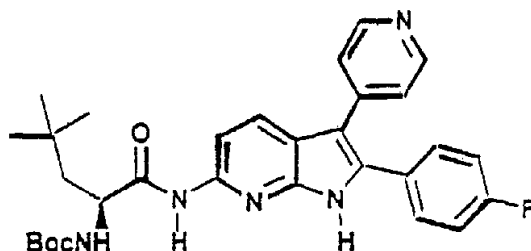


6-(3'-甲基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(35)

25

根据实施例 6 的方法, 由化合物(34)制备化合物(35), 得到 6-(3'-甲基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(35): 质谱(CI) 404 (MH<sup>+</sup>).

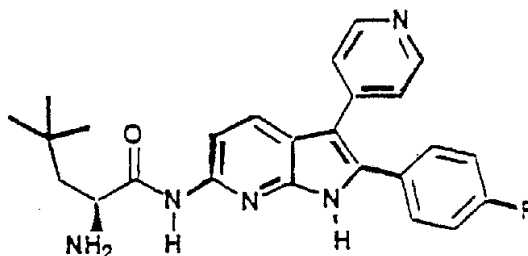
实施例 17



6-(4',4'-二甲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(36)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(36): 用 N-a-t-Boc-b-Boc-丁基丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(4',4'-二甲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(36): 质谱(CI) 532 (MH<sup>+</sup>).

实施例 18

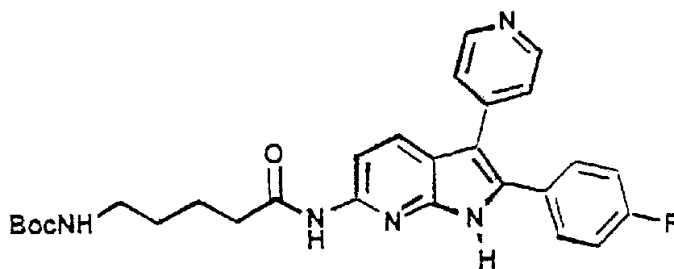


6-(4',4'-二甲基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(37)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(36)制备化合物(37), 得到 6-(4',4'-二甲基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(37): 质谱(CI) 432 (MH<sup>+</sup>).



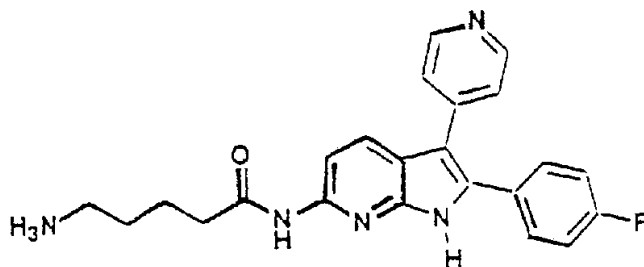
实施例 19



6-(5'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(38)

10 根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(38): 用 N-t-Boc-5-氨基戊酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(5'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(38): 质谱(CI) 504 (MH<sup>+</sup>).

15 实施例 20

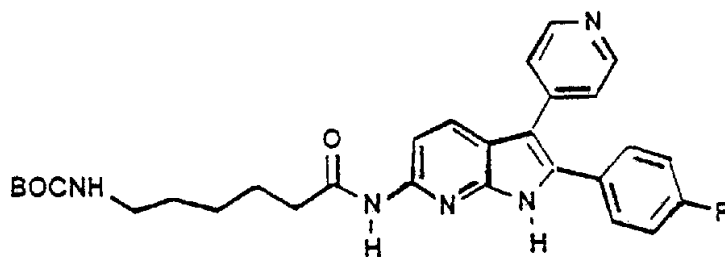


6-(5'-氨基-1'-氧代-戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(39)

25 根据实施例 6 的方法, 由化合物(38)制备化合物(39), 得到 6-(5'-氨基-1'-氧代-戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(39): 质谱(CI) 404 (MH<sup>+</sup>).

实施例 21

5



6-(6'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(40)

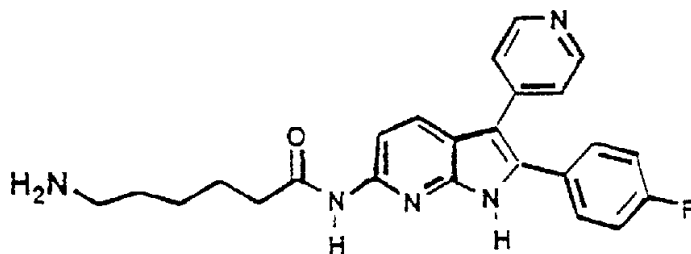
10

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(40): 用 N-t-Boc-6-氨基己酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(6'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(40): 质谱(CI) 518 (MH+).

15

实施例 22

20

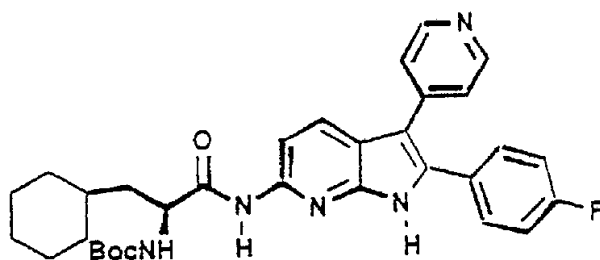


6-(6'-氨基-1'-氧代-己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(41)

25

根据实施例 6 的方法, 由化合物(40)制备化合物(41), 得到 6-(6'-氨基-1'-氧代-己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(41): 质谱(CI) 418 (MH+).

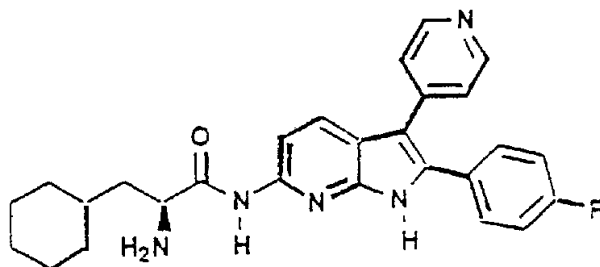
## 实施例 23



5  
10  
6-(3'-环己基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(42)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(42): 用 N-a-t-Boc-b-环己基丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-环己基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(42): 质谱(CI) 558 (MH+).

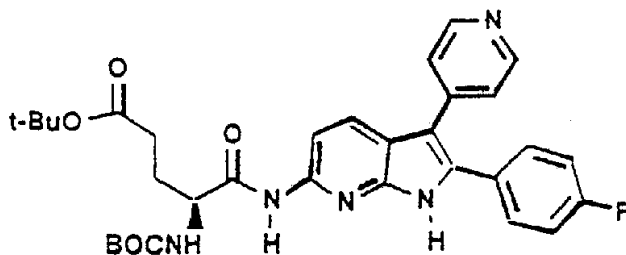
## 实施例 24



15  
20  
6-(3'-环己基-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(43)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(42)制备化合物(43), 得到 6-(3'-环己基-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(43): 质谱(CI) 458 (MH+).

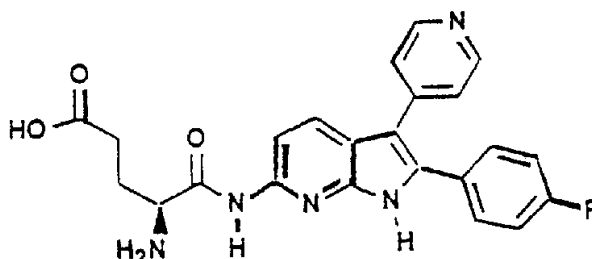
实施例 25



6-(4'-叔丁氧基羰基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(44)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(44): 用 N- $\alpha$ -t-Boc-b-t-丁基谷氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(4'-叔丁氧基羰基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(44): 质谱(CI) 590 (MH<sup>+</sup>).

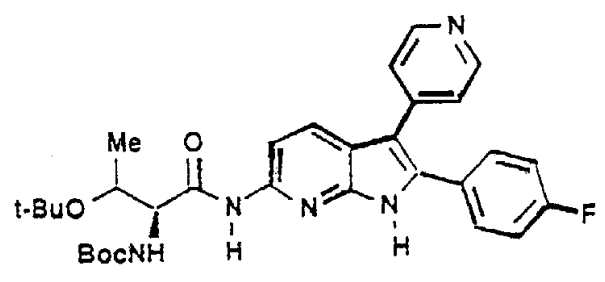
实施例 26



6-(4'-羧基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(45)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(44)制备化合物(45), 得到 6-(4'-羧基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(45): 质谱(CI) 434 (MH<sup>+</sup>).

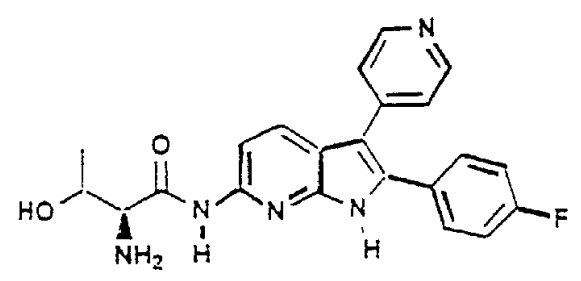
实施例 27



6-(3'-O-叔丁氧基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羧基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(46)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(46): 用 N-α-t-Boc-O-t-丁基苏氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-O-叔丁氧基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羧基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(46): 质谱(CI) 562 (MH<sup>+</sup>).

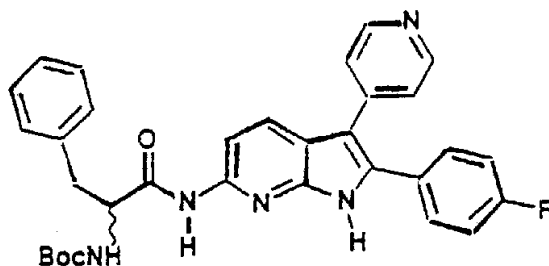
实施例 28



6-(3'-羟基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(47)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(46)制备化合物(47), 得到 6-(3'-羟基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(47): 质谱(CI) 406 (MH<sup>+</sup>).

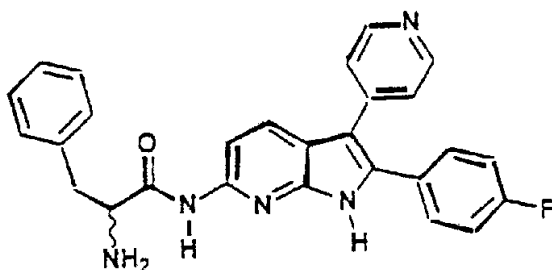
实施例 29



6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羧基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(48)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(48): 用 N-t-Boc-D,L-苯基丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-O-叔丁氧基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羧基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(46): 质谱(CI) 552 (MH<sup>+</sup>).

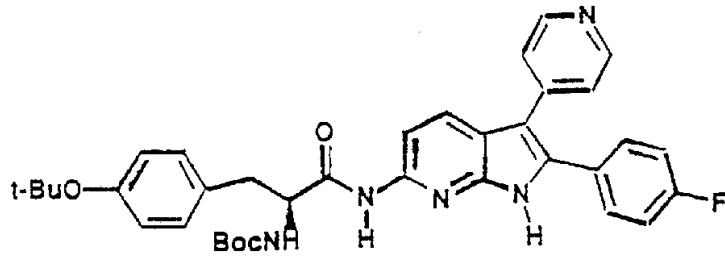
实施例 30



6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-D,L-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(49)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(48)制备化合物(49), 得到 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(49): 质谱(CI) 452 (MH<sup>+</sup>).

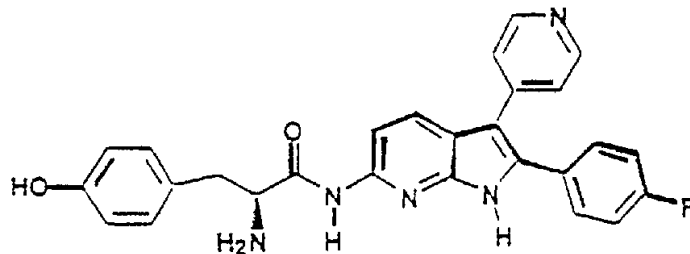
## 实施例 31



6-(3'-(4-叔丁氧基苯基)-1'-氧代-2'-叔丁氧基羧基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(50)

10 根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(50): 用 N-a-t-Boc-O-t-丁基酪氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-(4-叔丁氧基苯基)-1'-氧代-2'-叔丁氧基羧基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(50): 质谱(CI) 624 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 32

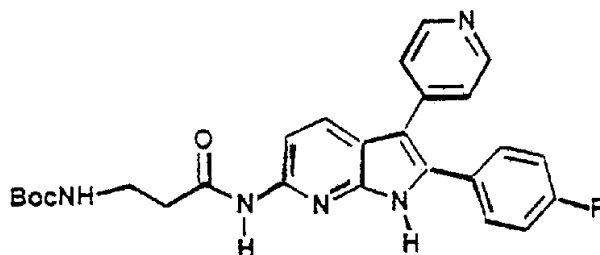


6-(3'-(4-羟基苯基)-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(51)

25 根据实施例 6 的方法, 由化合物(50)制备化合物(51), 得到 6-(3'-(4-羟基苯基)-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(51): 质谱(CI) 468 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 33

5



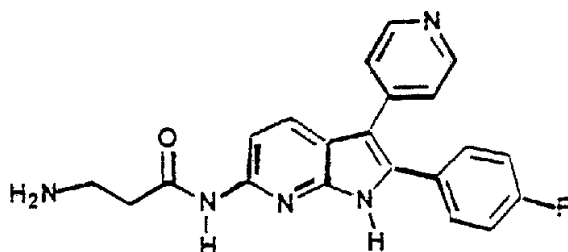
6-(3'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(52)

10

根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(52): 用 N-Boc-b-丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(52): 质谱(CI) 476 (MH<sup>+</sup>).

15

## 实施例 34



20

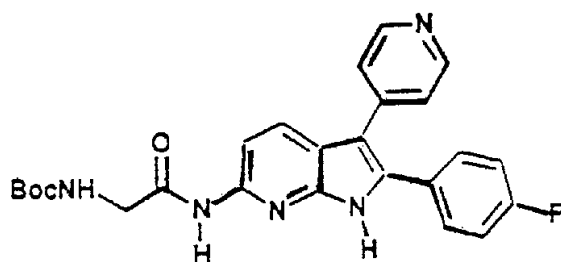
6-(3'-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(53)

25

根据实施例 6 的方法, 由化合物(52)制备化合物(53), 得到 6-(3'-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(53): 质谱(CI) 376 (MH<sup>+</sup>).



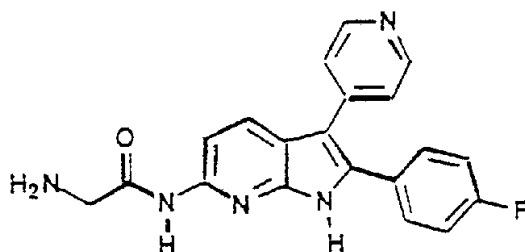
## 实施例 35



6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(54)

10 根据实施例 5 的方法并进行下列取代, 制备化合物(54): 用 N- Boc-甘氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(54): 质谱(CI) 461 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 36



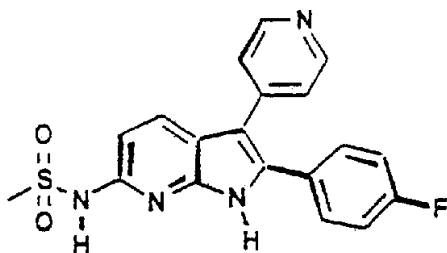
20 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(55)

25 一次性将 HCl 的二氧六环溶液(4N, 无水, 0.27ml)加至 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(54) (50.0mg, 0.11mmol)、苯甲醚(59ml, 0.55mmol)和二氧六环(4ml)中。于 23 °C 30 分钟后, 在通风橱中通入氮气下浓缩该反应物。用饱和的碳酸氢盐(30ml)稀释残留物, 用乙酸乙酯(3 × 50ml)萃取, 并干燥

(硫酸钠)。真空浓缩后，残留物经制备性板层析纯化(两块 2mm 厚度的硅胶板，乙酸乙酯:甲醇 19:1)，得到 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(55): 质谱(CI) 362 (MH<sup>+</sup>)。

5

### 实施例 37



10

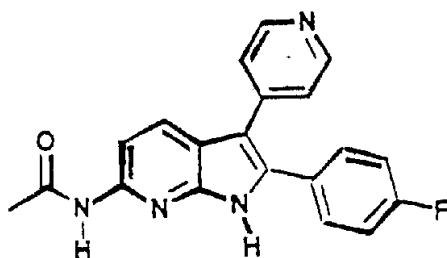
6-(甲基磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(56)

将甲磺酰氯(5ml, 0.07mmol)滴加至 6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(17) (20mg, 0.066mmol)、二甲氨基吡啶(1mg, 0.007mmol)和氯仿(3ml)中。于 23 °C 24 小时后，再加入 4 当量的甲磺酰氯。于 23 °C 4 小时后，加入氢氧化钠(10N, 3ml)。3 小时后，用乙酸乙酯(50ml)萃取该混合物，用水(3 × 15ml)洗涤并干燥(硫酸钠)。真空浓缩后，残留物经制备性板层析纯化(两块 2mm 厚度的硅胶板，乙酸乙酯)，得到 6-(甲基磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(56): 质谱(CI) 383 (MH<sup>+</sup>)。

15

20

### 实施例 38

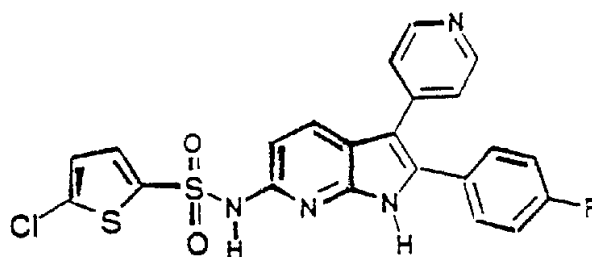


25

6-(1'-氧代-乙氧基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(57)

将 6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(17) (50mg, 0.164mmol)和乙酸酐(0.5ml)温热至 60 °C 1 小时。冷却至 23 °C 后, 用乙酸乙酯(50ml)稀释该反应物, 用氢氧化钠(1N, 50ml)洗涤并干燥(硫酸钠)。真空浓缩后得到 6-(1'-氧代-乙氧基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(57): 质谱(CI) 347 (MH<sup>+</sup>)。 5

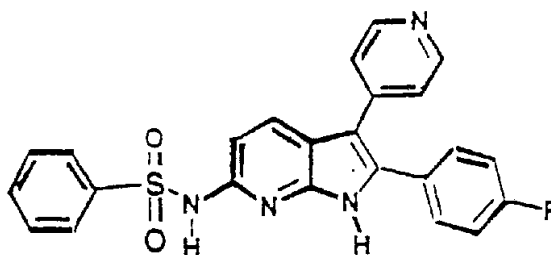
### 实施例 39



15 6-(2'-(5-氯代噻吩基)磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(58)

根据实施例 37 的方法并进行下列取代制备化合物(58): 用 5-氯代噻吩基-2-磺酰氯(4 当量)代替甲磺酰氯, 经制备性板层析后得到 6-(2'-(5-氯代噻吩基)磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚 20 (58): 质谱(CI) 485 (MH<sup>+</sup>)。 25

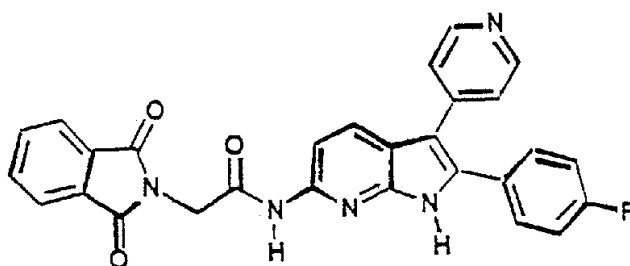
### 实施例 40



## 6-(苯基磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(59)

根据实施例 37 的方法并进行下列取代制备化合物(59): 用苯磺酰氯(4 当量)代替甲磺酰氯, 经制备性板层析后得到 6-((2'-(5-氯代噻吩基)-苯基磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(58): 质谱(CI) 445 (MH+).

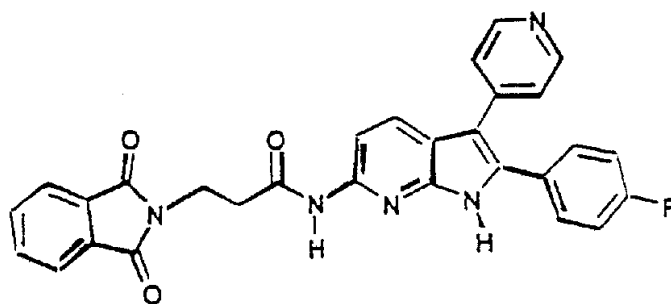
## 实施例 41



## 6-(2'-N-邻苯二甲酰基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(60)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(60): 用 N-邻苯二甲酰基甘氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-N-邻苯二甲酰基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(60): 质谱(CI) 492 (MH+).

## 实施例 42

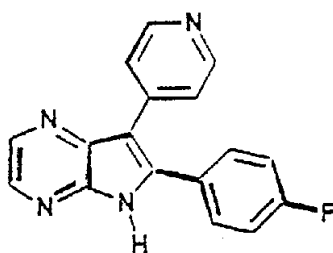


## 6-(3'-N-邻苯二甲酰基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚

基)-7-氮杂-吲哚(61)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(60): 用 N-邻苯二甲酰基-L-丙氨酸代替 N-t-Boc-L-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-N-邻苯二甲酰基-1'-氧代-乙氧基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(61): 质谱(CI) 506 (MH<sup>+</sup>).

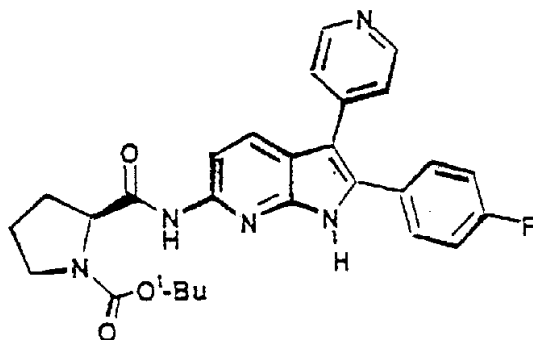
实施例 43



3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-4,7-二氮杂-吲哚(62)

在防爆屏后, 将 1-(4-氟苯基)-2-叔丁基二甲基硅烷氧基-2-(4-吡啶基)乙酮(16) (5.44g, 15.77mmol)、2-氨基吡嗪(1.00g, 10.5mmol)和浓盐酸(30ml)在密封的试管中加热至 190 °C。于 190 °C 3 小时后, 使该反应物冷却至 23 °C, 然后用水(100ml)稀释。进一步用浓氢氧化铵稀释至 pH 为 12 后, 用二氯甲烷(3 × 200ml)萃取该反应物并干燥(硫酸镁)。真空浓缩后, 残留物经快速层析纯化(100%乙酸乙酯), 得到 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-4,7-二氮杂-吲哚(62): 质谱(CI) 291 (MH<sup>+</sup>).

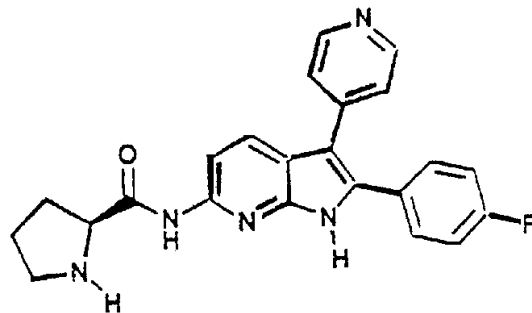
实施例 44



6-(2'-N-叔丁氧基羰基-L-脯氨酸基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(63)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(63): 用 N-t-Boc-脯氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-N-叔丁氧基羰基-L-脯氨酸基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(63): 质谱(CI) 502 (MH<sup>+</sup>).

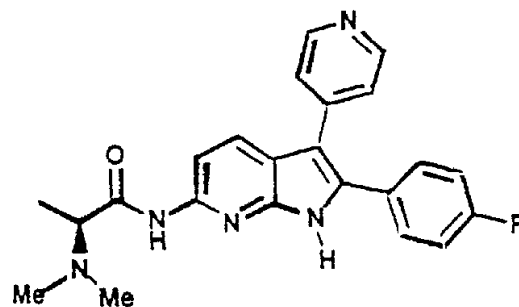
#### 实施例 45



6-(2'-L-脯氨酸基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(64)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(63)制备化合物(64), 得到 6-(2'-L-脯氨酸基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(64): 质谱(CI) 402 (MH<sup>+</sup>).

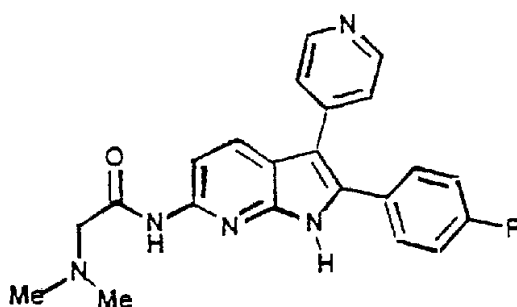
#### 实施例 46



6-(2S'-二甲氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(65)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(65): 用 N,N-二甲基苯胺代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-二甲氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(65): 质谱 (CI) 404 (MH<sup>+</sup>).

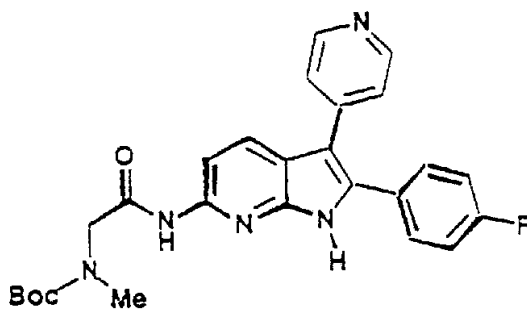
实施例 47



6-(2'-二甲氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(66)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(66): 用 N,N-二甲基甘氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-二甲氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(66): 质谱 (CI) 389 (MH<sup>+</sup>).

实施例 48

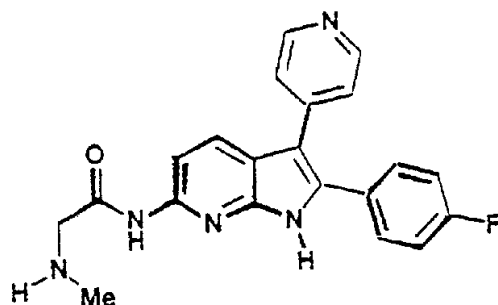


6-(2'-N-甲基-叔丁氧基羰基氨基)-3-(4-吡啶基)-2-

## (4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(67)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(67): 用 N-Boc-N-甲基-甘氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-N-甲基-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(67): 质谱(CI) 476 (MH<sup>+</sup>).

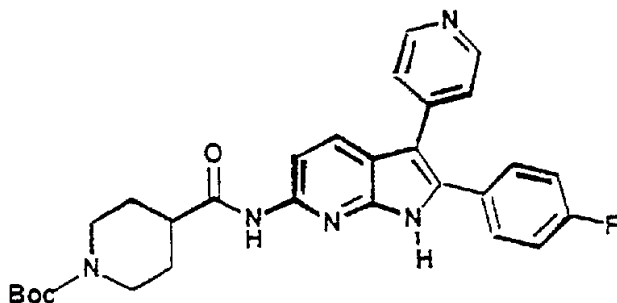
## 实施例 49



6-(2'-N-甲基-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(68)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(67)制备化合物(68), 得到 6-(2'-N-甲基-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(68): 质谱(CI) 376 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 50



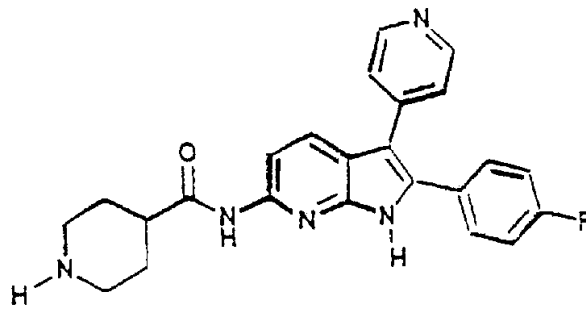
6-(4'-N-叔丁氧基羰基异哌啶甲酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(69)



根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(69): 用 N-Boc-异哌啶甲酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(4'-N-叔丁氧基羰基异哌啶甲酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(69): 质谱(CI) 516 (MH+).

5

实施例 51



10

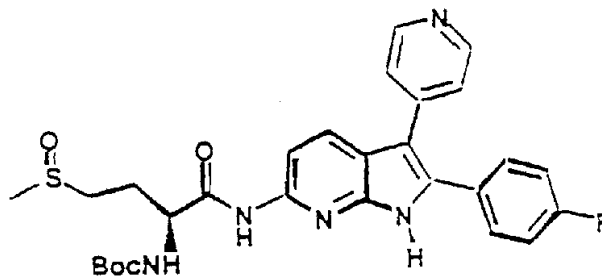
6-(4'-异哌啶甲酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(70)

15

根据实施例 6 的方法, 由化合物(69)制备化合物(70), 得到 6-(4'-异哌啶甲酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(70): 质谱(CI) 416 (MH+).

20

实施例 52



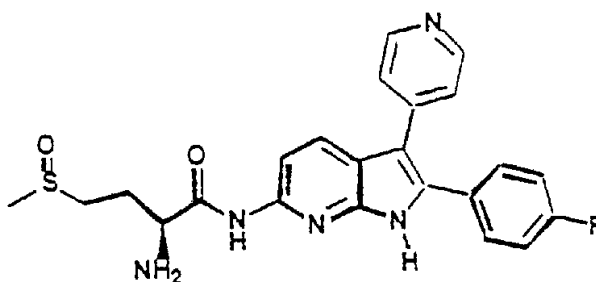
25

6-(4'-甲基亚磺酰基-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(71)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(69): 用 N-Boc-L-甲硫氨酸亚砷(非对映体混合物)代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(4'-甲基亚磺酰基-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(71): 质谱(CI) 552 (MH+).

5

实施例 53



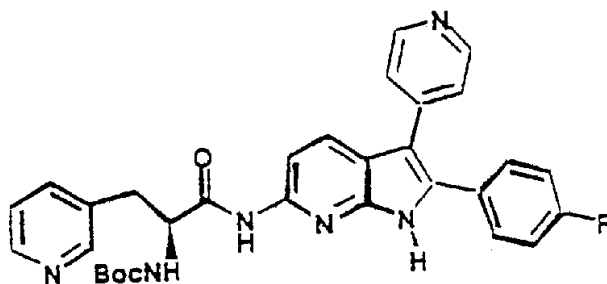
10

6-(4'-甲基亚磺酰基-1'-氧代-2'S-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(72)

15

根据实施例 6 的方法, 由化合物(71)制备化合物(72), 得到 6-(4'-甲基亚磺酰基-1'-氧代-2'S-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(72): 质谱(CI) 452 (MH+).

实施例 54



20

6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(73)

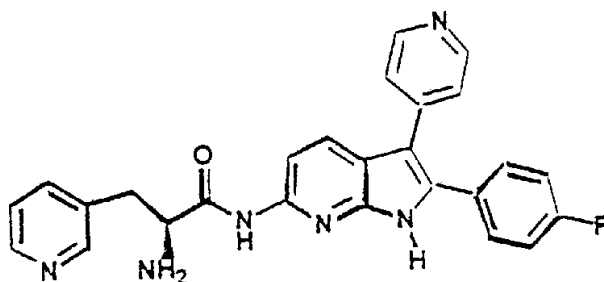
25

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(73): 用 N-Boc-

L-b-(3-吡啶基)-丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸，经制备性板层析后得到 6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(73)：质谱(CI) 553 (MH<sup>+</sup>)。

5

实施例 55



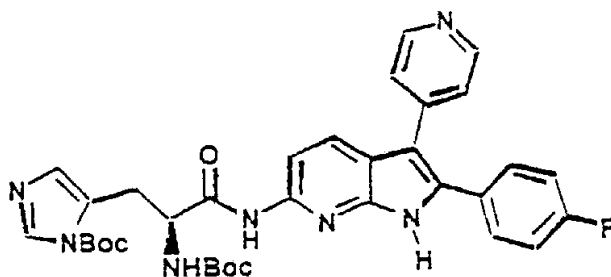
10

6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(74)

15

根据实施例 6 的方法，由化合物(73)制备化合物(74)，得到 6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(74)：质谱(CI) 453 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 56



20

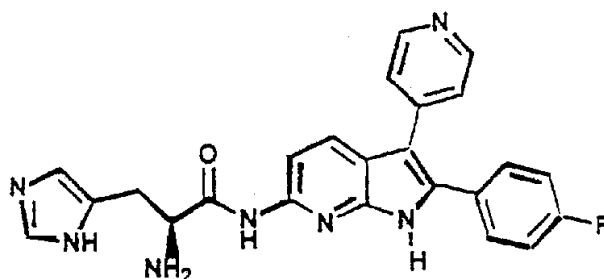
25

6-(N,N-二叔丁氧基羰基-L-组氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(75)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(75)：用 2'-N,N-二叔丁氧基羰基-L-组氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸，经制备性板层析

后得到 6-(2'-N,N-二叔丁氧基羰基-L-组氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(75): 质谱(CI) 642 (MH+).

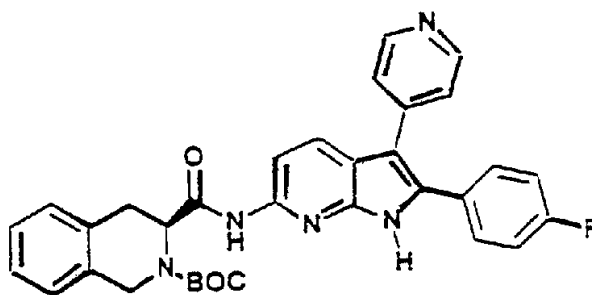
实施例 57



6-(L-组氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(76)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(75)制备化合物(76), 得到 6-(L-组氨酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(76): 质谱(CI) 542 (MH+).

实施例 58

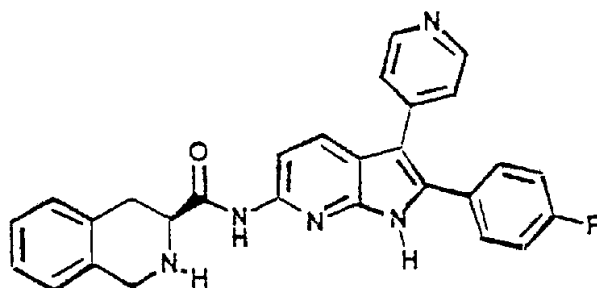


6-(N-叔丁氧基羰基-3(S)1',2',3',4'-四氢-3'-异喹啉基氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(114)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(114): 用 N-叔丁氧基羰基-3(S)-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基甲酸代替 N-t-Boc-L-色氨酸, 经制备性板层析后得到 6-(N-叔丁氧基羰基-3(S)1',2',3',4'-四氢-3'-异喹啉基氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(114): 质谱

(CI) 564 (MH+).

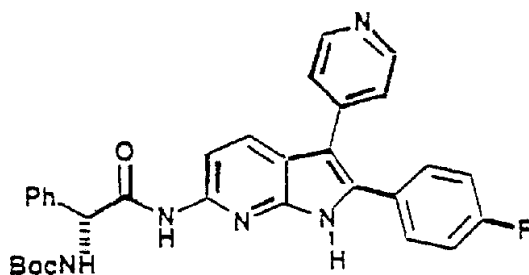
实施例 59



10 6-(3(S)1',2',3',4'-四氢-3'-异喹啉基氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(115)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(114)制备化合物(115), 得到 6-(3(S)1',2',3',4'-四氢-3'-异喹啉基氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(115): 质谱(CI) 464 (MH+).

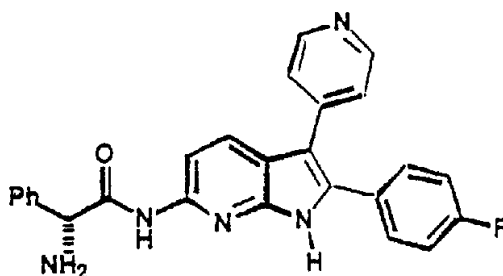
实施例 60



25 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-叔丁氧基羰基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(116)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(116): 用 N-Boc-R-苯基甘氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-叔丁氧基羰基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(116): 质谱(CI) 538 (MH+).

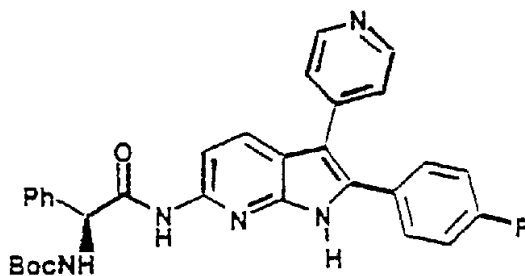
## 实施例 61



5  
6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(117)

10 根据实施例 6 的方法, 由化合物(116)制备化合物(117), 得到 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(117): 质谱(CI) 438 (MH<sup>+</sup>).

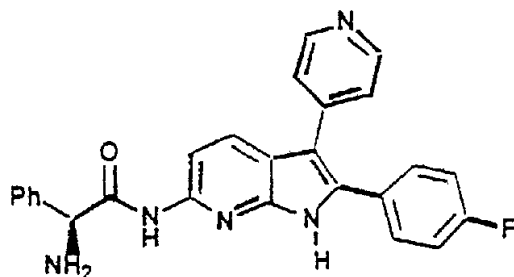
## 实施例 62



15  
20 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'S-N-叔丁氧基羰基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(118)

25 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(118): 用 N-Boc-S-苯基甘氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'S-N-叔丁氧基羰基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(118): 质谱(CI) 538 (MH<sup>+</sup>).

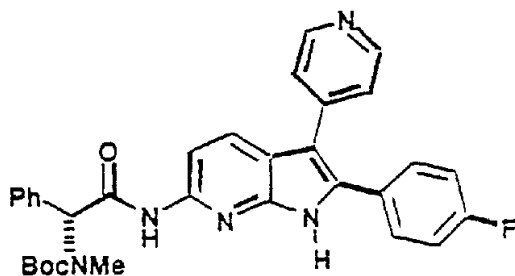
## 实施例 63



6-(2'-苯基-1'-氧代-2'-S-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(119)

10 根据实施例 6 的方法, 由化合物(118)制备化合物(119), 得到 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'-S-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(119): 质谱(CI) 438 (MH<sup>+</sup>).

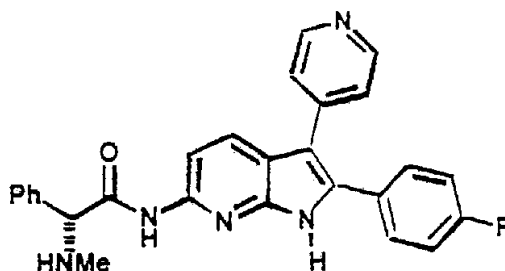
## 实施例 64



20 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-叔丁氧基羰基-N-甲氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(120)

25 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(120): 用 N-Boc-R-N-甲基苯基甘氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-叔丁氧基羰基-N-甲氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(120): 质谱(CI) 552 (MH<sup>+</sup>).

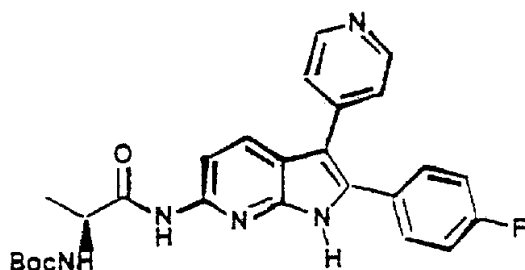
## 实施例 65



6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-甲基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(121)

10 根据实施例 6 的方法, 由化合物(120)制备化合物(121), 得到 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-甲基氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(121): 质谱(CI) 452 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 66



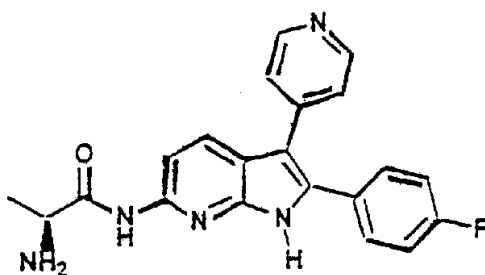
20 6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(122)

25 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(122): 用 N-Boc-L-丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(122): 质谱(CI) 476 (MH<sup>+</sup>).



实施例 67

5



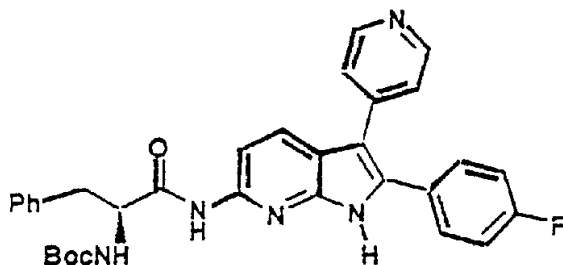
6-(1'-氧代-2'-S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(123)

10

根据实施例 6 的方法, 由化合物(122)制备化合物(123), 得到 6-(1'-氧代-2'-S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(123): 质谱(CI) 376 (MH<sup>+</sup>).

实施例 68

15



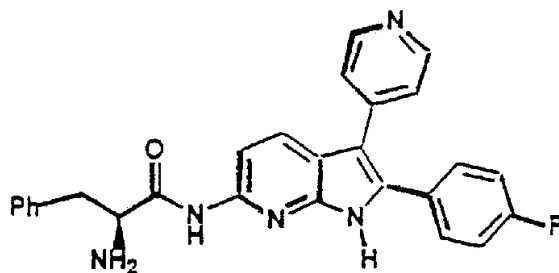
6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(124)

20

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(124): 用 N-Boc-R-L-苯基丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(124): 质谱(CI) 552 (MH<sup>+</sup>).

25

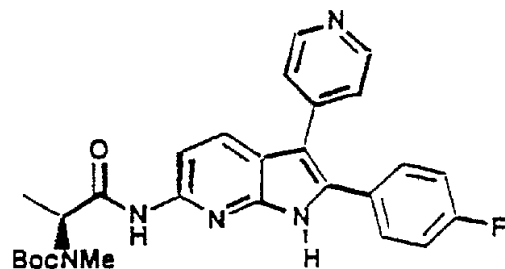
实施例 69



6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-  
7-氮杂-吲哚(125)

10 根据实施例 6 的方法, 由化合物(124)制备化合物(125), 得到 6-(3'-  
苯基-1'-氧代-2'-(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲  
哚(125): 质谱(CI) 452 (MH<sup>+</sup>).

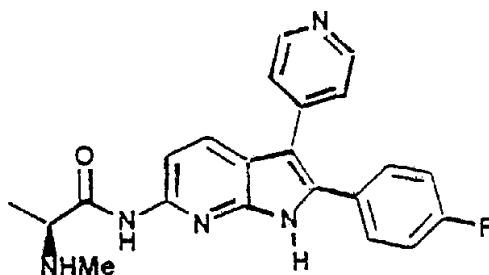
实施例 70



20 6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基-N-甲氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-  
(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(126)

25 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(126): 用 N-  
Boc-L-N-甲基丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得  
到 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-  
2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(126): 质谱(CI) 489 (MH<sup>+</sup>).

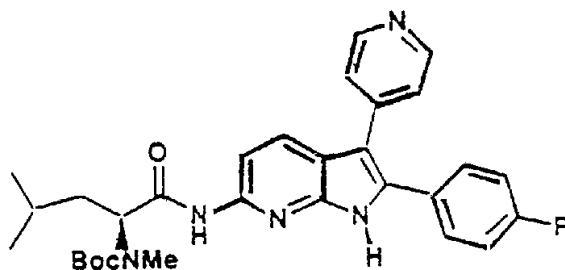
## 实施例 71



5  
6-(1'-氧代-2'S-N-甲氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(127)

10 根据实施例 6 的方法, 由化合物(126)制备化合物(127), 得到 6-(1'-氧代-2'S-N-甲氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(127): 质谱(CI) 389 (MH<sup>+</sup>).

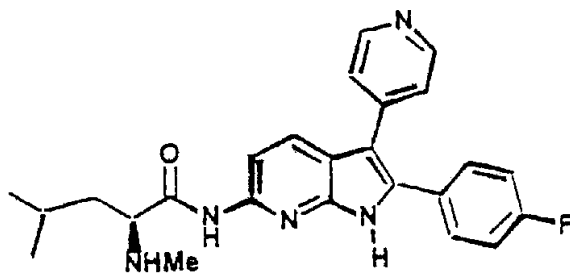
## 实施例 72



15  
20 6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基-N-甲基-4-甲基-2-氨基戊基-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(128)

25 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(128): 用 N-Boc-L-N-甲基亮氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基-N-甲基-4-甲基-2-氨基戊基-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(128): 质谱(CI) 532 (MH<sup>+</sup>).

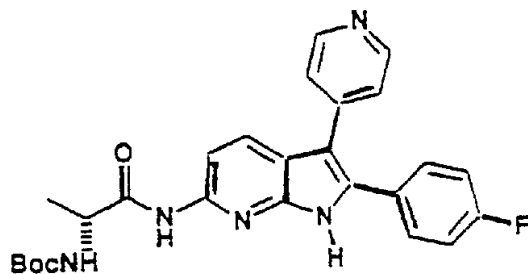
## 实施例 73



6-(1'-氧代-2'S-N-甲基-4-甲基-2-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟  
苯基)-7-氮杂-吲哚(129)

10 根据实施例 6 的方法, 由化合物(128)制备化合物(129), 得到 6-(1'-  
氧代-2'S-N-甲基-4-甲基-2-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-  
氮杂-吲哚(129): 质谱(CI) 432 (MH<sup>+</sup>).

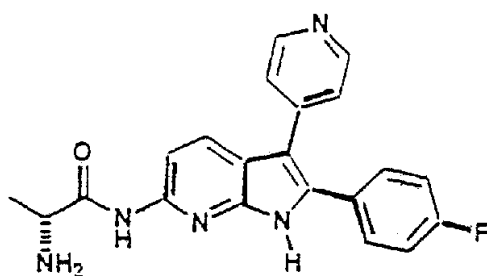
## 实施例 74



20 6-(1'-氧代-2'R-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯  
基)-7-氮杂-吲哚(130)

25 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(130): 用 N-  
Boc-D-丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(1'-  
氧代-2'R-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂  
-吲哚(130): 质谱(CI) 476 (MH<sup>+</sup>).

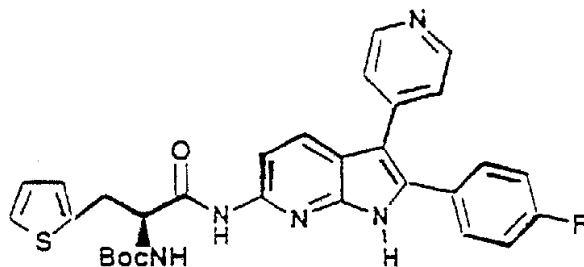
## 实施例 75



5  
6-(1'-氧代-2'-R-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(131)

10 根据实施例 6 的方法, 由化合物(130)制备化合物(131), 得到 6-(1'-氧代-2'-R-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(131): 质谱(CI) 376 (MH<sup>+</sup>).

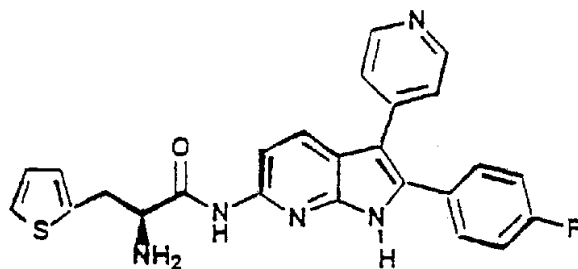
## 实施例 76



15  
20 6-(3'-(2-噻吩基)-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(132)

25 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(132): 用 N-Boc-L-b-(2-噻吩基)丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-(2-噻吩基)-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(132): 质谱(CI) 558 (MH<sup>+</sup>).

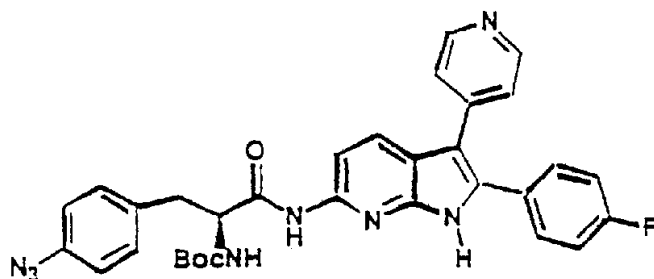
## 实施例 77



6-(3'-(2-噻吩基)-1'-氧代-2'-(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(133)

10 根据实施例 6 的方法, 由化合物(132)制备化合物(133), 得到 6-(3'-(2-噻吩基)-1'-氧代-2'-(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(133): 质谱(CI) 458 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 78

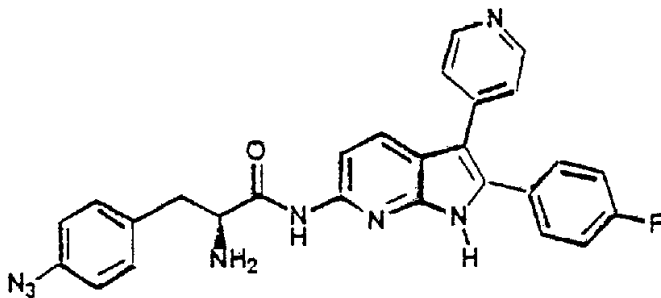


20 6-(3'-(4-叠氮基苯基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(134)

25 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(134): 用(3'-(4-叠氮基苯基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(134): 质谱(CI) 609 (MH<sup>+</sup>).

实施例 79

5



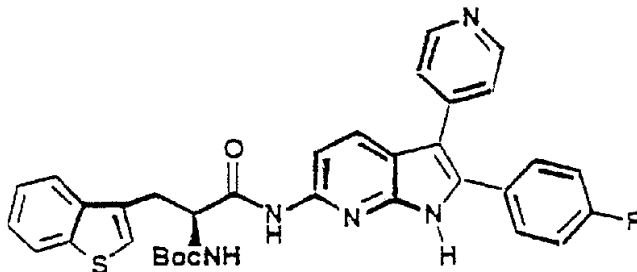
6-(3'-(4-叠氮基苯基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(135)

10

根据实施例 6 的方法, 由化合物(134)制备化合物(135), 得到 6-(3'-(4-叠氮基苯基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(135): 质谱(CI) 509 (MH<sup>+</sup>).

实施例 80

15



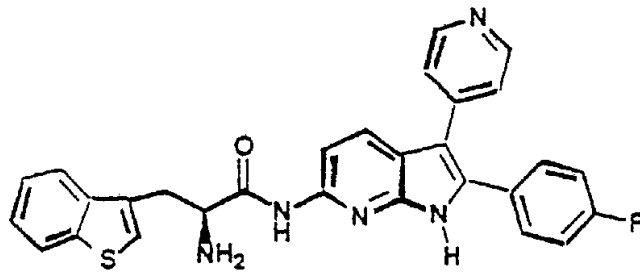
20

6-(3'-(3-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(136)

25

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(136): 用 3-(3'-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-(3-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(136): 质谱(CI) 608 (MH<sup>+</sup>).

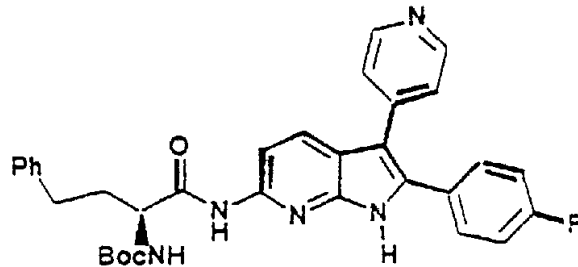
实施例 81



6-(3'-(3-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(137)

10 根据实施例 6 的方法, 由化合物(136)制备化合物(137), 得到 6-(3'-(3-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(137): 质谱(CI) 508 (MH<sup>+</sup>).

实施例 82

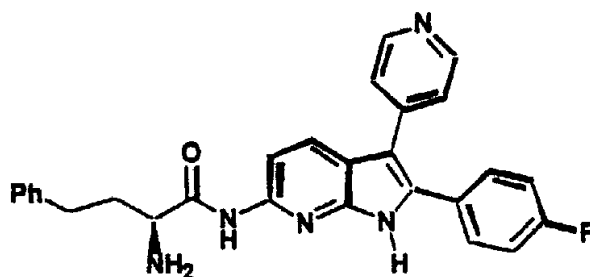


20 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(138)

25 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(138): 用 N-a-t-Boc-L-高苯丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(138): 质谱(CI) 566 (MH<sup>+</sup>).



## 实施例 83

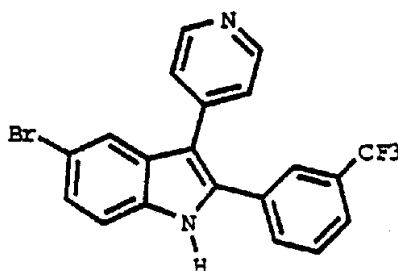


5 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-氨基丁基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(139)

根据实施例 6 的方法, 由化合物(138)制备化合物(139), 得到 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-氨基丁基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(139): 质谱(CI) 466 (MH<sup>+</sup>).

10

## 实施例 83B



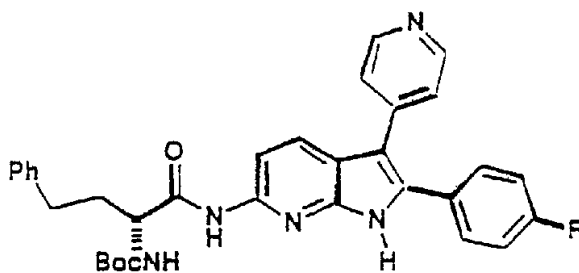
5-溴-3-(4-吡啶基)-2-(3-三氟甲基苯基)吲哚

15 以与处理 6-氨基-5-溴-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚同样的方法, 用 NBS 处理 3-(4-吡啶基)-2-(3-三氟甲基苯基)吲哚, 得到目标化合物: 质谱(CI) 417 (MBr<sup>81</sup>-H).

20

实施例 84

5



10

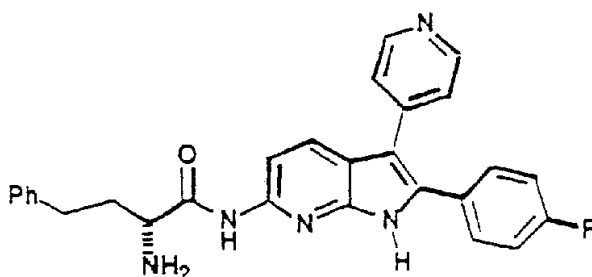
6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(D)-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(140)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(140): 用 N-a-t-Boc-D-高苯丙氨酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(D)-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(140): 质谱(CI) 566 (MH<sup>+</sup>).

15

实施例 85

20

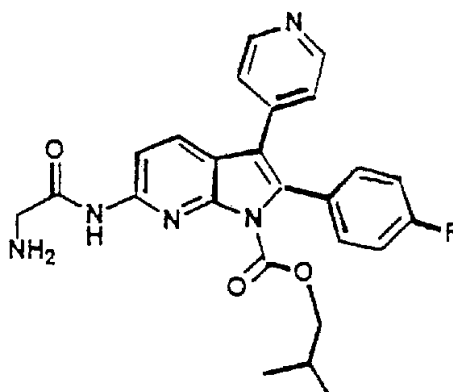


6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(D)-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(141)

25

根据实施例 6 的方法, 由化合物(140)制备化合物(141), 得到 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(D)-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(141): 质谱(CI) 466 (MH<sup>+</sup>).

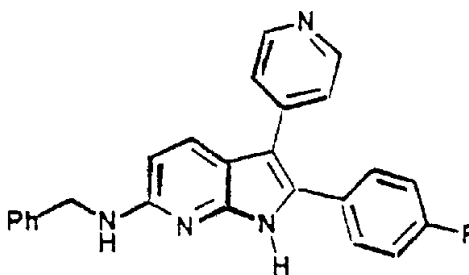
## 实施例 86



5  
10 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁氧基羰基-7-氮杂-吲哚(143)

于 80 °C, 将 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(29) (50mg, 0.108mmol)、氯代甲酸异丁酯 (42mg, 0.325mmol)、N-甲基吗啉(119mg, 1.08mmol)、碳酸钾(74.9mg, 0.542mmol)和 DMF (4ml)加热 16 小时。冷却至 23 °C 后, 用水(20ml)稀释该反应物, 用乙酸乙酯(2 × 20ml)萃取并干燥(硫酸钠)。真空浓缩后, 将残留物经制备性板层析后, 得到 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁氧基羰基-7-氮杂-吲哚 (142)。以实施例 6 的方法将化合物(104)转化为 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁氧基羰基-7-氮杂-吲哚(143): 质谱(CI) 462 (MH<sup>+</sup>)。 20

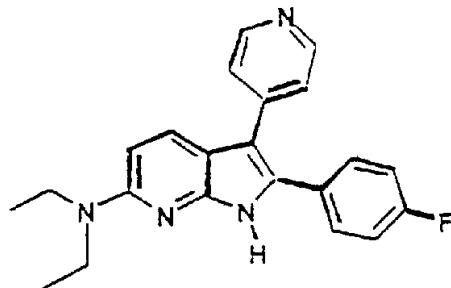
## 实施例 87



6-(苯基甲氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(144)

将 6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(17) (100mg, 0.329mmol)、苯甲醛(100mg, 0.987mmol)和 1,2-二氯乙烷(20ml)搅拌 15 分钟, 接着加入固体三乙酰氧基硼氢化钠(139mg, 0.658mmol), 于 23 °C 16 小时后, 使该反应物分配于乙酸乙酯(200ml)和饱和的碳酸氢盐(80ml)之间。用盐水(80ml)洗涤有机层, 干燥(硫酸钠)。真空浓缩后, 将部分残留物经制备性层析, 得到 6-(苯基甲氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(144): 质谱(CI) 395 (MH<sup>+</sup>).

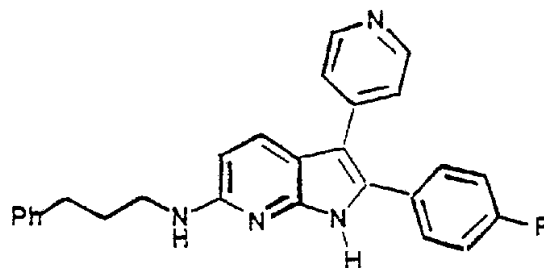
实施例 88



6-(二乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(145)

根据实施例 87 的方法, 进行下列取代制备化合物(145): 用乙醛代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(二乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(145): 质谱(CI) 361 (MH<sup>+</sup>).

实施例 89

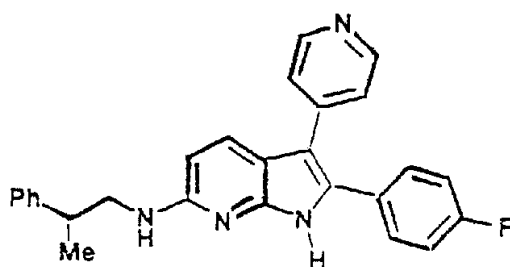


6-(3'-苯基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(146)

根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(146): 用苯基  
 氢化肉桂醛代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(3'-苯基丙氨基)-3-  
 (4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(146): 质谱(CI) 423 (MH<sup>+</sup>).

5

实施例 90



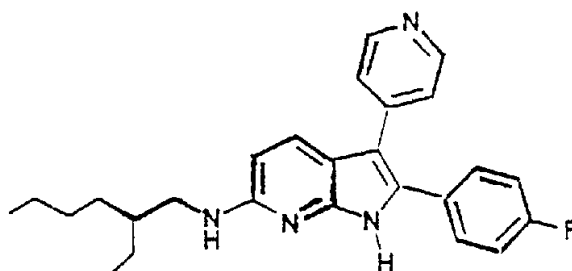
10

6-(2'(R,S)-苯基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚  
 (147)

根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(147): 用 2'-苯  
 基丙醛代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(2'(R,S)-苯基丙氨基)-  
 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(147): 质谱(CI) 423 (MH<sup>+</sup>).

15

实施例 91



20

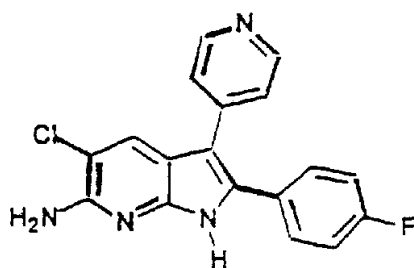
6-(2'(R,S)-乙基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚  
 (148)

根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(148): 用 2'-乙

25

基己醛代替苯甲醛，经制备性板层析后得到 6-(2'(R,S)-乙基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(148): 质谱(CI) 417 (MH<sup>+</sup>).

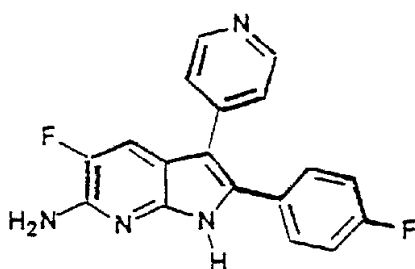
实施例 92



6-氨基-5-氯代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(149)

根据实施例 3 的方法并进行下列取代制备化合物(149): 用 3-氯-2,6-二氨基吡啶代替 2,6-二氨基吡啶, 经快速层析后得到 6-氨基-5-氯代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(149): 质谱(CI) 439 (MH<sup>+</sup>).

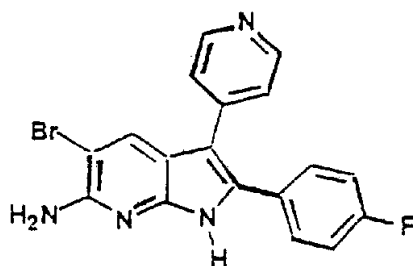
实施例 93



6-氨基-5-氟代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(28)

在防暴屏后, 将 6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(17) (250mg, 0.822mmol)、N-氟代苯磺酰胺(259mg, 0.822mmol)和 DMF (4ml)加热至 90 °C。48 小时后, 真空浓缩该反应物, 残留物经快速层析纯化(乙酸乙酯:己烷 1:1), 得到 6-氨基-5-氟代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(28): 质谱(CI) 323 (MH<sup>+</sup>).

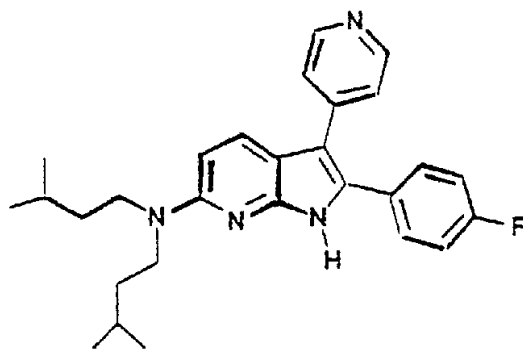
实施例 94



6-氨基-5-溴代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(27)

于 23 °C, 搅拌 6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(17)  
 (250mg, 0.822mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(146mg, 0.822mmol)和 DMF  
 (4ml)。24 小时后, 真空浓缩该反应物, 残留物经快速层析纯化(乙酸  
 乙酯:己烷 1:1), 得到 6-氨基-5-溴代-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-  
 吲哚(27): 质谱(CI) 385 (MH<sup>+</sup>Br<sup>81</sup>)。

实施例 95

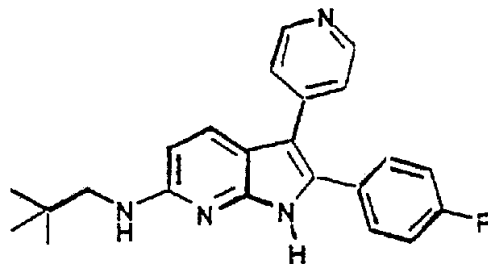


6-(二异戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(150)

根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(150): 用 3-甲  
 基丁醛代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(二异戊氨基)-3-(4-吡啶  
 基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(150): 质谱(CI) 445 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 96

5



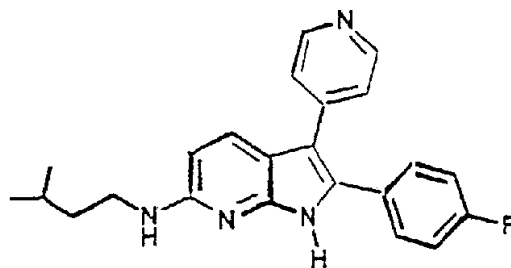
6-(2',2'-二甲基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚  
(151)

10

根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(151): 用新戊醛代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(2',2'-二甲基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(151): 质谱(CI) 375 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 97

15



6-(异戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(152)

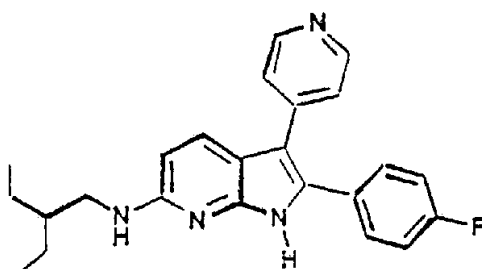
20

根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(152): 用 3-甲基丁醛代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(异戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(152): 质谱(CI) 375 (MH<sup>+</sup>)。

25



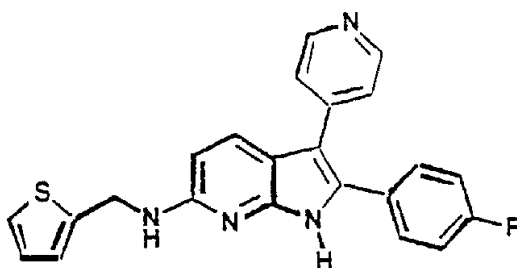
## 实施例 98



6-(2'-乙基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(153)

10 根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(153): 用 2-乙基丁醛代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(2'-乙基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(153): 质谱(CI) 389 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 99

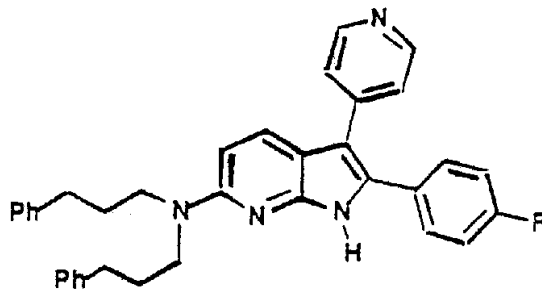


20 6-(2'-噻吩基甲氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(154)

根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(154): 用 2-噻吩甲醛代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(2'-噻吩基甲氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(154): 质谱(CI) 401 (MH<sup>+</sup>).

25

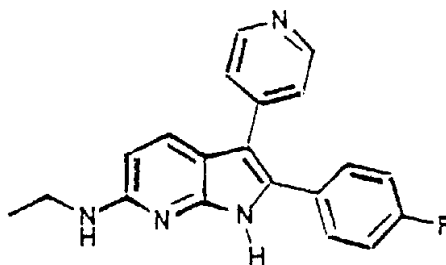
## 实施例 100



5  
6-(3',3'-二苯基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚  
(155)

10 根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(155): 用苯基  
氨化肉桂醛代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(3',3'-二苯基丙氨  
基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(155): 质谱(CI) 541 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 101

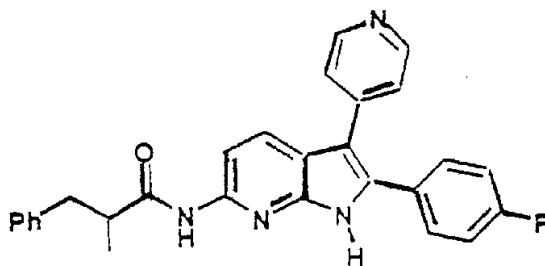


15  
6-(乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(156)

20 根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(156): 用乙醛  
代替苯甲醛, 经制备性板层析后得到 6-(二乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-  
氟苯基)-7-氮杂-吲哚(156): 质谱(CI) 361 (MH<sup>+</sup>).

25

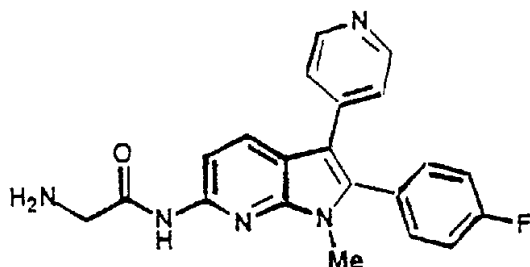
## 实施例 102



5  
6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(R,S)-甲基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(157)

10 根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(157): 用 3-苯基-2-甲基丙酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸, 经制备性板层析后得到 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(R,S)-甲基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(157): 质谱(CI) 451 (MH<sup>+</sup>).

## 实施例 103

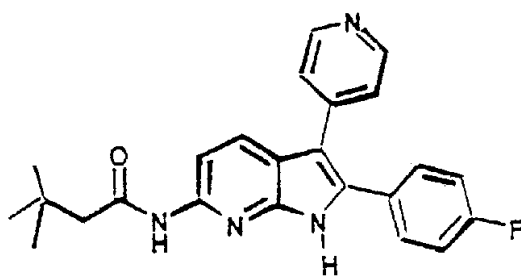


15  
20 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-氮杂-吲哚(158)

25 于 0 °C, 向 6-(2'-叔丁氧基羧基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(29) (50.0mg, 0.108mmol)、三苯膦(85mg, 0.325mmol)、甲醇(13ml, 0.791mmol)和二氯甲烷(5ml)溶液中加入偶氮二羧酸二乙酯(51mg, 0.325mmol)。将该反应物加热至 23 °C。2.5 小时后, 再加入 2 当量的甲醇、三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯。16 小时后,

真空浓缩反应物，将残留物经制备性板层析纯化，得到 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氧基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-氮杂-吲哚(30)，根据实施例 6 的方法，将该化合物转化为 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氧基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-氮杂-吲哚(158)：质谱(CI) 376 (MH<sup>+</sup>)。

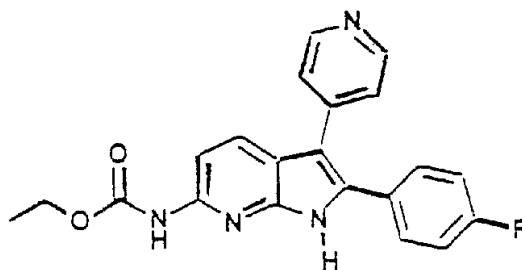
实施例 104



6-(3',3'-二甲基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(159)

根据实施例 5 的方法并进行下列取代制备化合物(159)：用 3,3-二甲基丁酸代替 N-t-Boc-g-氨基丁酸，经制备性板层析后得到 6-(3',3'-二甲基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(159)：质谱(CI) 403 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 105

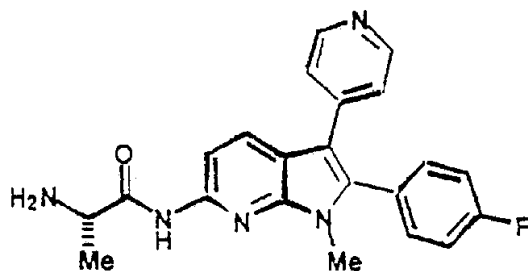


6-(乙氧基羰基氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(160)

从实施例 104 的副产物中获得化合物(160), 其中少量未反应的氯代甲酸乙酯使 6-氨基官能团酰化, 得到 6-(乙氧基羰基氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(160): 质谱(CI) 377 (MH<sup>+</sup>).

5

实施例 106



10

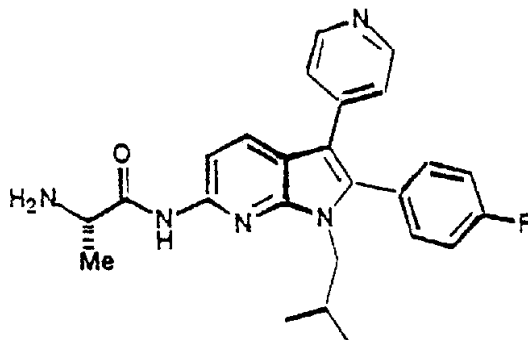
6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-氮杂-吲哚(161)

15

根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(161): 用 6-(2'S-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚代替 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚, 经制备性板层析后得到 6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-氮杂-吲哚(161): 质谱(CI) 390 (MH<sup>+</sup>).

20

实施例 107

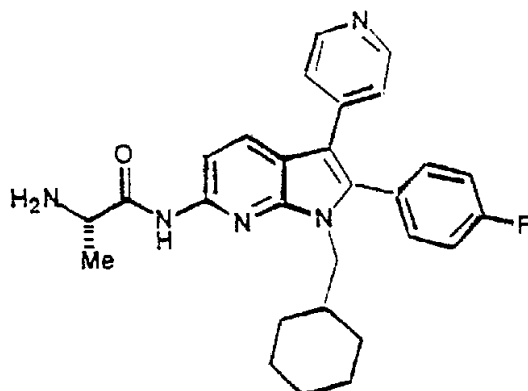


25

6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁基-7-氮杂-吡啶(162)

根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(162): 用 6-(2'S-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶代替 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶, 用异丁醇代替甲醇, 经制备性板层析后得到 6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁基-7-氮杂-吡啶(162): 质谱(CI) 432 (MH<sup>+</sup>).

实施例 108



6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-环己基甲基-7-氮杂-吡啶(163)

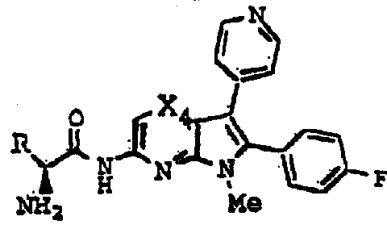
根据实施例 87 的方法并进行下列取代制备化合物(163): 用 6-(2'S-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶代替 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶, 用环己基甲醇代替甲醇, 经制备性板层析后得到 6-(2'S-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁基-7-氮杂-吡啶(163): 质谱(CI) 472 (MH<sup>+</sup>).

实施例 109

用上述一般描述和上述实施例的方法, 可以制备表 1 - 7 的化合

物。

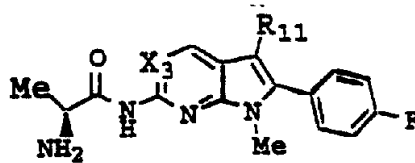
表 1



R	X <sub>4</sub>	R	X <sub>4</sub>
丁基	CH	甲基	C-CH <sub>3</sub>
乙基	N	乙基	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
丙基	CH	丙基	C-CH <sub>2</sub> OH
异丙基	N	异丙基	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
羟甲基	N	羟甲基	C-OCH <sub>3</sub>
羟乙基	CH	羟乙基	C-CH <sub>3</sub>
苄基	N	苄基	C-OCF <sub>3</sub>
4-甲氧基苄基	N	4-甲氧基苄基	C-OH
4-碘代苄基	CH	4-碘代苄基	C-CH <sub>3</sub>
4-吡啶基甲基	N	4-吡啶基甲基	C-CH <sub>3</sub>
3-吡啶基甲基	CH	3-吡啶基甲基	C-OH
2-吡啶基甲基	N	2-吡啶基甲基	C-OCH <sub>3</sub>
甲基硫代乙基	N	甲基硫代乙基	C-CF <sub>3</sub>
甲基磺酰基乙基	CH	甲基磺酰基乙基	C-F
甲基亚磺酰基乙基	N	甲基亚磺酰基乙基	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
咪唑基甲基	C-CH <sub>3</sub>	咪唑基甲基	C-OCH <sub>3</sub>

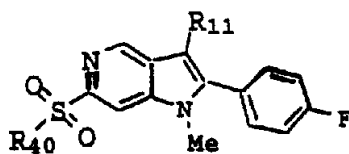
5

表 2



R <sub>11</sub>	X <sub>3</sub>	R <sub>11</sub>	X <sub>3</sub>
4-吡啶基	C-F	4-(2-氨基咪唑基)	C-CH <sub>3</sub>
4-吡啶基	N	4-(2-氨基咪唑基)	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
4-吡啶基	C-Br	4-噻啉基	C-CH <sub>2</sub> OH
4-噻啉基	N	4-吡啶基	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4-(2-氨基吡啶基)	C-F	4-吡啶基	C-OCH <sub>3</sub>
4-(2-氨基吡啶基)	C-CF <sub>3</sub>	4-噻啉基	C-CH <sub>3</sub>
4-(2-氨基吡啶基)	N	4-吡啶基	C-OCF <sub>3</sub>
4-噻啉基	C-F	4-吡啶基	C-OH
4-噻啉基	C-F <sub>3</sub>	4-(2-氨基吡啶基)	C-CH <sub>3</sub>
4-吡啶基	C-Ph	4-吡啶基	C-CH <sub>3</sub>
4-噻啉基	C-Ph	4-噻啉基	C-OH
4-(2-氨基吡啶基)	C-Ph	4-噻啉基	C-OCH <sub>3</sub>
4-噻啉基	C-Cl	4-吡啶基	C-CF <sub>3</sub>
4-(2-氨基吡啶基)	C-Cl	4-(2-乙酰氨基吡啶基)	C-F
4-(2-氨基咪唑基)	C-F	4-吡啶基	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
4-(2-氨基咪唑基)	C-Br	4-(2-氨基吡啶基)	C-OCH <sub>3</sub>
4-吡啶基嘧啶基	C-CF <sub>3</sub>	4-吡啶基嘧啶基	C-CH <sub>3</sub>
4-吡啶基嘧啶基	N	4-吡啶基嘧啶基	C-OH
4-吡啶基嘧啶基	C-F	4-吡啶基嘧啶基	C-OCH <sub>3</sub>
4-吡啶基嘧啶基	C-Cl	4-吡啶基嘧啶基	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
4-吡啶基嘧啶基	C-Ph	4-吡啶基嘧啶基	C-Br

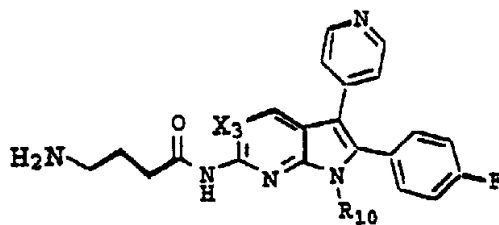
表 3





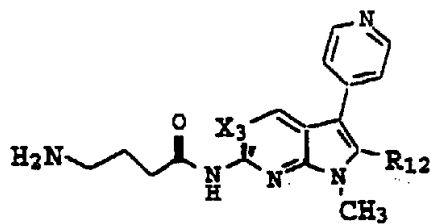
R <sub>11</sub>	R <sub>40</sub>	R <sub>11</sub>	R <sub>40</sub>
4-吡啶基	-NH <sub>2</sub>	4-(2-氨基咪唑基)	-CH <sub>3</sub>
4-吡啶基	-NHPh	4-(2-氨基咪唑基)	-Ph
4-吡啶基	-NHCH <sub>3</sub>	4-喹啉基	-Ph
4-喹啉基	-NH(4-MeOPh)	4-吡啶基	-Ph
4-(2-氨基吡啶基)	-NH <sub>2</sub>	4-吡啶基	2-噻吩基
4-(2-氨基吡啶基)	-NHPh	4-喹啉基	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
4-(2-氨基吡啶基)	-NHCH <sub>3</sub>	4-吡啶基	n-Bu
4-喹啉基	-NH <sub>2</sub>	4-吡啶基	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4-喹啉基	-NHPh	4-(2-氨基吡啶基)	-CH <sub>3</sub>
4-吡啶基	-NH(4-MeOPh)	4-吡啶基	-CH <sub>3</sub>
4-喹啉基	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-喹啉基	-CH <sub>3</sub>
4-(2-氨基吡啶基)	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-喹啉基	正-丙基
4-喹啉基	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-吡啶基	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4-(2-氨基吡啶基)	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4-(2-乙酰氨基吡啶基)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4-(2-氨基咪唑基)	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-吡啶基	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
4-(2-氨基咪唑基)	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4-(2-氨基吡啶基)	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
4-吡啶基嘧啶基	-NH <sub>2</sub>	4-吡啶基嘧啶基	2-噻吩基
4-吡啶基嘧啶基	-NHPh	4-吡啶基嘧啶基	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
4-吡啶基嘧啶基	-NHCH <sub>3</sub>	4-吡啶基嘧啶基	n-Bu
4-吡啶基嘧啶基	-NH(4-MeOPh)	4-吡啶基嘧啶基	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4-吡啶基嘧啶基	-Ph	4-吡啶基嘧啶基	-CH <sub>3</sub>

表 4



R <sub>10</sub>	X <sub>3</sub>	R <sub>10</sub>	X <sub>3</sub>
甲基	CH	甲基	C-CH <sub>3</sub>
乙基	N	乙基	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
丙基	CH	丙基	C-CH <sub>2</sub> OH
异丙基	N	异丙基	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-C(O)Ph	N	苄基	C-OCH <sub>3</sub>
-C(O)NH <sub>2</sub>	CH	-C(O)NH <sub>2</sub>	C-CH <sub>3</sub>
苄基	N	4-甲氧基苄基	C-OCF <sub>3</sub>
4-甲基氧基苄基	N	4-碘代苄基	C-OH
-C(O)NHPh	CH	4-吡啶基甲基	C-CH <sub>3</sub>
-C(O)NHEt	N	3-吡啶基甲基	C-CH <sub>3</sub>
-C(O)Ph	CH	-C(O)Ph	C-OH
-C(O)NH <sub>2</sub>	N	-C(O)NHEt	C-OCH <sub>3</sub>
甲基	N	乙基	C-CF <sub>3</sub>
乙基	CH	甲基	C-F
异丁基	N	-C(O)NH <sub>2</sub>	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
甲基	C-CH <sub>3</sub>	甲基	C-OCH <sub>3</sub>

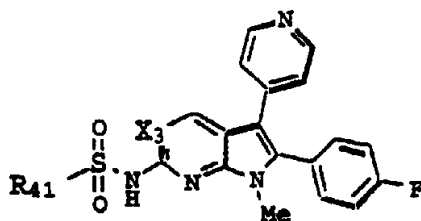
表 5



R <sub>12</sub>	X <sub>3</sub>	R <sub>12</sub>	X <sub>3</sub>
苯基	CH	3-氯代苯基	C-CH <sub>3</sub>
苯基	N	3-氯代苯基	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
3-氯代苯基	CH	4-氯代苯基	C-CH <sub>2</sub> OH
3-氯代苯基	N	4-氯代苯基	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
4-氯代苯基	N	3-甲硫基苯基	C-OCH <sub>3</sub>
4-氯代苯基	CH	3-甲硫基苯基	C-CH <sub>3</sub>

1-萘基	N	3-甲基亚磺酰基苯基	C-OCF <sub>3</sub>
2-萘基	N	4-氟基苯基	C-OH
3-甲硫基苯基	CH	4-甲酰氨基苯基	C-CH <sub>3</sub>
3-甲硫基苯基	N	4-氟代苯基	C-CH <sub>3</sub>
1-萘基	CH	3,4-二氟基苯基	C-OH
3,4-二氟基苯基	N	3-甲硫基苯基	C-OCH <sub>3</sub>
3-氟甲基苯基	N	3,4-二氟基苯基	C-CF <sub>3</sub>
3,4-二氟基苯基	CH	4-氟代苯基	C-F
4-甲基氧基苯基	N	4-甲基氧基苯基	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
4-甲基氧基苯基	C-CH <sub>3</sub>	4-甲基氧基苯基	C-OCH <sub>3</sub>

表 6

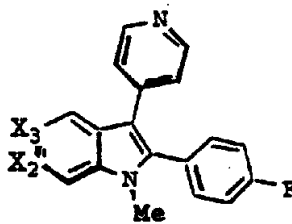


5

R <sub>41</sub>	X <sub>3</sub>	R <sub>41</sub>	X <sub>3</sub>
甲基	CF	甲基	C-CH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	N	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
2-(5-氟代噻吩基)	C-Br	2-(5-氟代噻吩基)	C-CH <sub>2</sub> OH
-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	N	-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
苯基	C-F	苯基	C-OCH <sub>3</sub>
甲基	C-CF <sub>3</sub>	甲基	C-CH <sub>3</sub>
1-萘基	N	1-萘基	C-OCF <sub>3</sub>
2-(5-氟代噻吩基)	C-F	2-(5-氟代噻吩基)	C-OH
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C-CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C-CH <sub>3</sub>
苯基	C-Ph	4-羧甲基苯基	C-CH <sub>3</sub>
甲基	C-Ph	4-正-丁基氧基苯基	C-OH
-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C-Ph	1-萘基	C-OCH <sub>3</sub>

苯基	C-Cl	甲基	C-CF <sub>3</sub>
甲基	C-Cl	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C-F
甲基	C-F	甲基	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C-Br	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C-OCH <sub>3</sub>
正-丁基	C-CF <sub>3</sub>	3-(1-哌啶基)丙基	C-CH <sub>3</sub>
4-甲基氧基苯基	N	3-(1-哌啶基)丙基	C-OH
4-氟基苯基	C-F	2-(5-氟代噻吩基)	C-OCH <sub>3</sub>
4-正-丁基氧基苯基	C-Cl	-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
甲基	C-Ph	正-丁基	C-Br

表 7

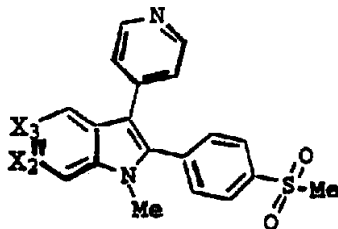


5

X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
-C-C(O)Ph	C-F	N	C-CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHMe	N	C-F	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHMe	C-Br	C-CF <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> OH
-C-S(O <sub>2</sub> )-Et	N	N	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-C-C(O)-Bu	C-F	C-Br	C-OCH <sub>3</sub>
-CH	C-CF <sub>3</sub>	N	C-CH <sub>3</sub>
-C-S(O <sub>2</sub> )-NH <sub>2</sub>	N	-CH	C-OCF <sub>3</sub>
-C-NH-S(O <sub>2</sub> )-NHCH <sub>3</sub>	C-F	-CH	C-OH
-C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-CF <sub>3</sub>	C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-CH <sub>3</sub>
-CH	C-Ph	-CH	C-CH <sub>3</sub>
-C-S(O <sub>2</sub> )-Et	C-Ph	-CH	C-OH
-C-C(O)Ph	C-Ph	C-NH <sub>2</sub>	C-OCH <sub>3</sub>
-CH	C-Cl	-CH	C-CF <sub>3</sub>

-C-NHEt	C-Cl	-CH	C-F
-C-NHPr	C-F	-CH	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-CH	C-Br	-CH	C-OCH <sub>3</sub>
-C-NHMe	C-CF <sub>3</sub>	-CH	C-CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHPh	N	C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-OH
-C-N(Me)-C(O)-Me	C-F	C-F	C-OCH <sub>3</sub>
-C-N-S(O <sub>2</sub> )Me	C-Cl	C-CF <sub>3</sub>	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-C-NHEt	C-Ph	C-S(O <sub>2</sub> )-Et	C-Br

表 8

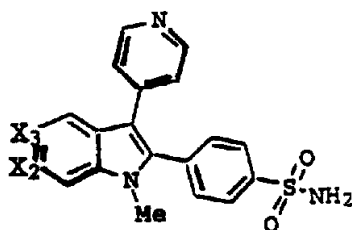


5

X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
-C-NH-C(O)Me	C-F	N	C-CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHMe	N	C-F	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHMe	C-Br	C-CF <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> OH
-C-NH-S(O <sub>2</sub> )Me	N	N	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-C-C(O)-Bu	C-F	C-Br	C-OCH <sub>3</sub>
-CH	C-CF <sub>3</sub>	N	C-CH <sub>3</sub>
-C-NH(CO)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	N	-CH	C-OCF <sub>3</sub>
-C-NH-S(O <sub>2</sub> )-NHCH <sub>3</sub>	C-F	-CH	C-OH
-C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-CF <sub>3</sub>	C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-CH <sub>3</sub>
-CH	C-Ph	-CH	C-CH <sub>3</sub>
-C-S(O <sub>2</sub> )-Et	C-Ph	-CH	C-OH
-C-C(O)Ph	C-Ph	C-NHEt	C-OCH <sub>3</sub>
-CH	C-Cl	-CH	C-CF <sub>3</sub>
-C-NHEt	C-Cl	-CH	C-F

-C-NHPr	C-F	-CH	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-CH	C-Br	-CH	C-OCH <sub>3</sub>
-C-NHMe	C-CF <sub>3</sub>	-CH	C-CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHPh	N	-C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-OH
-C-NH-S(O <sub>2</sub> )Me	C-F	C-F	C-OCH <sub>3</sub>
-C-N-S(O <sub>2</sub> )Me	C-Cl	C-CF <sub>3</sub>	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-C-NHEt	C-Ph	C-S(O <sub>2</sub> )-Et	C-Br

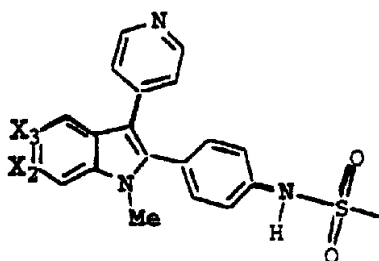
表 9



X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
-C-NH-C(O)Me	C-F	N	C-CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHMe	N	C-F	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHMe	C-Br	C-CF <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> OH
-C-NH-S(O <sub>2</sub> )Me	N	N	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-C-C(O)-Bu	C-F	C-Br	C-OCH <sub>3</sub>
-CH	C-CF <sub>3</sub>	N	C-CH <sub>3</sub>
-C-NH(CO)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	N	-CH	C-OCF <sub>3</sub>
-C-NH-C(O)CH(Me)NH <sub>2</sub>	C-F	-CH	C-OH
-C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-CF <sub>3</sub>	C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-CH <sub>3</sub>
-CH	C-Ph	-CH	C-C(O)H
-C-S(O <sub>2</sub> )-Et	C-Ph	-CH	C-OH
-C-C(O)Ph	C-Ph	C-NHEt	C-OCH <sub>3</sub>
-CH	C-Cl	-CH	C-CF <sub>3</sub>
-C-NHEt	C-Cl	-CH	C-F
-C-NHPr	C-F	-CH	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-CH	C-Br	-CH	C-OCH <sub>3</sub>

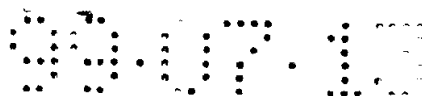
-C-NHMe	C-CF <sub>3</sub>	-CH	C-CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHPH	N	-C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-OH
-C-NH-S(O <sub>2</sub> )Me	C-F	C-F	C-OCH <sub>3</sub>
-C-N-S(O <sub>2</sub> )Me	C-Cl	C-CF <sub>3</sub>	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-C-NHEt	C-Ph	C-S(O <sub>2</sub> )-Et	C-Br

表 10



5

X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>
-C-NH-C(O)Me	C-F	N	C-CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHMe	N	C-F	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-C-C(O)NHMe	C-Br	C-CF <sub>3</sub>	C-CH <sub>2</sub> OH
-C-NH-S(O <sub>2</sub> )Me	N	N	C-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
-C-C(O)-Bu	C-F	C-Br	C-OCH <sub>3</sub>
-CH	C-CF <sub>3</sub>	N	C-CH <sub>3</sub>
-C-NH(CO)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	N	-CH	C-OCF <sub>3</sub>
-C-NH-C(O)CH(Me)NH <sub>2</sub>	C-F	-CH	C-OH
-C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-CF <sub>3</sub>	C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-CH <sub>3</sub>
-CH	C-Ph	-CH	C-C(O)H
-C-S(O <sub>2</sub> )-Et	C-Ph	-CH	C-OH
-C-C(O)Ph	C-Ph	C-NHEt	C-OCH <sub>3</sub>
-CH	C-Cl	-CH	C-CF <sub>3</sub>
-C-NHEt	C-Cl	-CH	C-F
-C-NHPr	C-F	-CH	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-CH	C-Br	-CH	C-OCH <sub>3</sub>
-C-NHMe	C-CF <sub>3</sub>	-CH	C-CH <sub>3</sub>



-C-C(O)NHPH	N	-C-C(O <sub>2</sub> )Me	C-OH
-C-NH-S(O <sub>2</sub> )Me	C-F	C-F	C-OCH <sub>3</sub>
-C-N-S(O <sub>2</sub> )Me	C-Cl	C-CF <sub>3</sub>	C-CH(OH)CH <sub>3</sub>
-C-NHEt	C-Ph	C-S(O <sub>2</sub> )-Et	C-Br

### 实施例 110

用下列测定方法鉴定本发明的化合物抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-1- $\beta$  产生的能力。第二个测定检测经口给予小鼠所述受试化合物后对 TNF- $\alpha$  和/或 IL-1- $\beta$  的抑制作用。第三个测定, 即胰高血糖素结合抑制的体外测定用于鉴定本发明的化合物抑制胰高血糖素结合的能力。第四个测定, 即环加氧酶(COX-1 和 COX-2)抑制活性的体外测定用于鉴定本发明的化合物抑制 COX-1 和/或 COX-2 的能力。

#### 脂多糖-激活的单核细胞 TNF 产生的测定

##### 10 单核细胞的分离

体外评价受试化合物抑制细菌脂多糖(LPS)激活的单核细胞产生肿瘤坏死因子(TNF)的能力。由当地血库获得新鲜残留白细胞(血小板提取后的副产物), 在 Ficol-Paque Plus (Pharmacia) 中经梯度离心分离外周血单核细胞(PBMCs)。将 PBMCs 以  $2 \times 10^6$ /ml 的浓度悬浮于 DMEM (补充有 2% FCS (10mM)、0.3mg/ml 谷氨酸盐、100 U/ml 青霉素 G 和 100 mg/ml 硫酸链霉素)(完全培养基)中。将细胞以 200 $\mu$ l/孔接种于 Falcon 平底的 96 孔培养板中, 并于 37 $^{\circ}$ C、6%二氧化碳中培养过夜。每孔用 200 $\mu$ l 新鲜培养基洗涤去除非贴壁细胞。向含有贴壁细胞(约 70%的单核细胞)的各孔中再补充 100 $\mu$ l 新鲜培养基。

20

#### 受试化合物储备液的制备

将受试化合物溶于 DMZ 中。将化合物储备液制备为最初浓度为 10 - 50 $\mu$ M。用完全培养基将储备液稀释为起始的 20 - 200 $\mu$ M。然后将每个化合物用完全培养基制备成 9 个两倍系列稀释液。



用受试化合物处理细胞并用脂多糖激活 TNF 产生

将 100 $\mu$ l 各受试化合物稀释液加至含有贴壁单核细胞和 100 $\mu$ l 完全培养基的微量滴定孔中。将单核细胞与受试化合物一起培养 60 分钟，然后向各孔中加入 25 $\mu$ l 含有 30ng/ml 得自大肠杆菌 K532 的脂多糖的完全培养基。将细胞再培养 4 小时。然后取出培养基上清液，用 ELISA 对上清液中存在的 TNF 定量。

### TNF ELISA

用 3 $\mu$ g/ml 的鼠抗 - 人 TNFa Mab (R&D Systems #MAB 210), 150 $\mu$ l/孔, 包被平底 96 孔 Corning High Binding ELISA 酶标板过夜(4 $^{\circ}$ C)。然后于室温下, 用补充有 20mg/ml BSA、不含氯化钙的 ELISA 缓冲液(标准 ELISA 缓冲液: 20mM, 150mM 氯化钠, 2mM 氯化钙, 0.15mM 硫柳汞, pH 7.4)封闭各孔, 200 $\mu$ l/孔。洗涤培养板并补充 100 $\mu$ l 受试上清液(1:3 稀释)或标准品。标准品由 11 个对 1ng/ml 重组人 TNF (R&D Systems)的储备液进行 1.5 倍系列稀释组成。于室温下, 将培养板于定轨摇床(300rpm)上孵育 1 小时, 洗涤并将每孔再补充 100 $\mu$ l 的 0.5 $\mu$ g/ml 以 4:1 的比例生物素化的山羊抗人 TNFa (R&D systems #AB-210-NA)。将培养板孵育 40 分钟, 洗涤并将每孔再补充 100 $\mu$ l 浓度为 0.02 $\mu$ g/ml 的碱性磷酸酶 - 共轭的链霉抗生物素(Jackson ImmunoResearch #016-050-084)。将培养板孵育 30 分钟, 洗涤并将每孔再补充 200 $\mu$ l 1mg/ml 的对-硝基苯磷酸。30 分钟后, 在 Vmax 读板仪上于 405nm 处进行读板。

### 数据分析

将标准曲线数据拟合为二级多项式, 并根据该浓度方程由 TNF- $\alpha$  的 OD 计算未知的 TNF- $\alpha$  的浓度。然后用二级多项式将 TNF 的浓度对受试化合物的浓度作图。随后可以用该方程计算受试化合物引起 TNF

产生减少 50% 的浓度。

下列化合物的  $IC_{50}$  小于  $20\mu M$ : 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)吲哚  
 (3); 6-氨基-3-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-7-氮杂-吲哚(18); 6-(4'-叔丁氧  
 基羰基氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚  
 5 (21); 6-(4'-氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-  
 吲哚(22); 6-(5'-脲基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶  
 基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(64); 6-(5'-脲基-1'-氧代-2'-氨基戊氨  
 基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(65); 6-(6'-叔丁氧基羰基  
 氨基-1'-氧代-2'-叔丁氧基羰基氨基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-  
 10 7-氮杂-吲哚(66); 6-(6'-氨基-1'-氧代-2-氨基己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-  
 (4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(67); 6-(4'-氨基-1'-氧代-丁氨基)-3-(4-吡啶  
 基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(22); 6-(5'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-  
 2'-叔丁氧基羰基氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚  
 (68); 6-(5'-氨基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-  
 15 氮杂-吲哚(69); 6-(3'-甲基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-  
 氟苯基)-7-氮杂-吲哚(73); 6-(4',4'-二甲基-1'-氧代-2'-氨基戊氨基)-3-  
 (4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(75); 6-(5'-氨基-1'-氧代-戊氨  
 基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(77); 6-(6'-氨基-1'-氧代-己  
 氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(79); 6-(3'-环己基-1'-氧  
 20 代-2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(81); 6-(4'-  
 羧基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚  
 (83); 6-(3'-羟基-1'-氧代-2'-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-  
 氮杂-吲哚(85); 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-D,L-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-  
 2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(87); 6-(3'-氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶  
 25 基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(91); 6-(2'-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-  
 乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(29); 6-(甲基磺酰氨  
 基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(93); 6-(1'-氧代-乙氨基)-3-

- (4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(94); 6-(2'-(5-氯代噻吩基)磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(95); 6-(3'-N-邻苯二甲酰基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(98); 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-4,7-二氮杂-吡啶(99); 6-(2'-N-叔丁氧基羰基-L-脯氨酸氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(100); 6-(2'-L-脯氨酸氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(101); 6-(2'-二甲氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(103); 6-(4'-甲基亚磺酰基-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(108); 6-(4'-甲基亚磺酰基-1'-氧代-2'S-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(109); 6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-叔丁氧基羰基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(110); 6-(3'-(3-吡啶基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(111); 6-(N,N-二叔丁氧基羰基-L-组氨酸氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(112); 6-(L-组氨酸氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(113); 6-(3(S)1',2',3',4'-四氢-3'-异喹啉基氧代-氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(115); 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(125); 6-(1'-氧代-2'S-N-甲基-4-甲基-2-氨基戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(129); 6-(3'-(2-噻吩基)-1'-氧代-2'-(L)-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(133); 6-(3'-(4-叠氮基苯基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(135); 6-(3'-(3-苯并噻吩基)-1'-氧代-2'S-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(137); 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(L)-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(139); 6-(4'-苯基-1'-氧代-2'-(D)-氨基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(141); 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-异丁氧基羰基-7-氮杂-吡啶(143); 6-(2'(R,S)-苯基丙氨基)-

3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(147); 6-(2'(R,S)-乙基己氨基)-  
 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(148); 6-氨基-5-氟代-3-(4-吡啶  
 基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(28); 6-氨基-5-溴代-3-(4-吡啶基)-2-(4-  
 5 氟苯基)-7-氮杂-吡啶(27); 6-(2',2'-二甲基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-  
 氟苯基)-7-氮杂-吡啶(151); 6-(异戊氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-  
 氮杂-吡啶(152); 6-(2'-乙基丁氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-  
 吡啶(153); 6-(2'-噻吩基甲氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡  
 啶(154); 6-(乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(156); 和  
 6-(2'-氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-1-甲基-7-氮杂-  
 10 吡啶(158)。

下列化合物的  $IC_{50}$  小于  $1\mu M$ : 6-氨基-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯  
 基)-7-氮杂-吡啶(17); 6-(3'-(4'-碘代苯基)-1'-氧代-2'-氨基丙氨基)-3-  
 (4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(71); 6-(3'-(4-羟基苯基)-1'-氧代-  
 2'-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(89); 6-(2'-氨  
 15 基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(92); 6-  
 (2S'-二甲氨基-1'-氧代-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶  
 (102); 6-(2'-N-甲基-叔丁氧基羰基氨基-1'-氧代-乙氨基)-3-(4-吡啶  
 基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(104); 6-(2'-N-甲基-氨基-1'-氧代-乙氨  
 基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(105); 6-(4'-N-叔丁氧基羰  
 20 基异哌啶甲酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(106); 6-  
 (4'-异哌啶甲酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(107); 6-  
 (2'-苯基-1'-氧代-2'R-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-  
 吡啶(117); 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'S-氨基乙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟  
 苯基)-7-氮杂-吡啶(119); 6-(2'-苯基-1'-氧代-2'R-N-甲基氨基乙氨基)-  
 3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(121); 6-(1'-氧代-2'S-氨基丙氨  
 25 基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(123); 6-(1'-氧代-2'S-N-甲  
 基氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶(127)和 6-(1'-氧

代-2'R-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吲哚(131).

以类似于上述测定 LPS 诱导的单核细胞释放 TNF- $\alpha$  的方法, 通过用本领域技术人员熟知的方法测定 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和/或 IL-8 的浓度也可以证明本发明的化合物抑制 LPS 诱导的单核细胞释放 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和/或 IL-8 的能力。

已经证明从本发明化合物中选择的化合物在下列炎症模型中具有抗炎特性: 角叉藻聚糖(carrageenan)诱导的爪水肿模型(C. A. Winter 等, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1962), 第 111 卷, 第 544 页; K. F. Swingle, 在 R. A. Scherrer 和 M. W. Whitehouse 编辑的“抗炎药物、化学和药理学”第 13-II 卷, Academic, 纽约, 1974, 第 33 页)和胶原蛋白诱导的关节炎模型(D. E. Trentham 等, J. Exp. Med. (1977), 第 146 卷, 第 857 页; J. S. Courtenay, Nature (New Biol.) (1980), 第 283 卷, 第 666 页)。而且已经表明从该类中选择的化合物在 LPS 小鼠模型中具有体内活性, 在本发明的化合物存在下血清 TNF- $\alpha$  水平降低。

#### 在小鼠中抑制 LPS 诱导的 TNF- $\alpha$ 产生

在注射脂多糖(2mg/kg, 静脉)前 30 分钟, 给予雄性 DBA/1LACJ 小鼠溶媒或在溶媒中的受试化合物(溶媒含有 0.5% 西黄蓍胶的 0.03N 盐酸溶液)。LPS 注射 90 分钟后, 收集血液, 经 ELISA 分析血清中 TNF 水平。

#### 用 CHO/hGLUR 细胞进行 <sup>125</sup>I-胰高血糖素结合筛选

该测定方法述于 WO 97/16442, 在此引入其公开内容作参考。

#### 试剂

可以如下制备试剂: (a)新鲜制备 1M o-二氮杂菲(Aldrich) (198.2mg/ml 乙醇液); (b)新鲜制备 0.5M DTT (Sigma); (c)蛋白酶抑制剂混合物(1000X): 每 ml DMSO 中含有 5mg 亮抑蛋白酶肽、10mg 苄

脘、40mg 杆菌肽和 5mg 大豆胰蛋白酶抑制剂, 分装, 于  $-20^{\circ}\text{C}$  储存;  
 (d)  $250\mu\text{M}$  人胰高血糖素(Peninsula): 将 0.5mg 溶解于小瓶中的  $575\mu\text{l}$   
 $0.1\text{N}$  乙酸中(对于非特异性结合测定,  $1\mu\text{l}$  产生  $1\mu\text{M}$  终浓度), 并分份  
 于  $-20^{\circ}\text{C}$  储存; (e) 测定缓冲液:  $20\text{mM}$  Tris (pH 7.8),  $1\text{mM}$  DTT 和  
 5  $3\text{mM}$  o-二氮杂菲; (f) 含有 0.1% BSA 的测定缓冲液(仅用以稀释标记  
 物, 测定中其终浓度为 0.01%):  $10\mu\text{l}$  10% BSA (热-灭活)和  $990\mu\text{l}$  测  
 定缓冲液; (g)  $^{125}\text{I}$ -胰高血糖素(NEN, 受体级,  $2200\text{ Ci/mmol}$ ): 用含  
 有 BSA(测定的最终浓度约为  $50\text{pM}$ )的测定缓冲液稀释至  $5000\text{cpm}$   
 $/25\mu\text{l}$ 。

10

收获测定用的 CHO/hGLUR 细胞

1. 从汇合烧瓶中取出培养基, 然后用 PBS(不含 Ca、Mg)和不含  
 酶的离解液((Dissociation Fluid)(Speciality Media, Inc.)各洗涤一次。

2. 加入  $10\text{ml}$  不含酶的解离液并于  $37^{\circ}\text{C}$  保持约 4 分钟。

15

3. 轻弹使细胞离壁, 研磨, 取出一份进行计数, 将其余的于  
 $1000\text{rpm}$  离心 5 分钟。

4. 将沉淀以每  $100\mu\text{l}$  中 75000 个细胞悬浮于测定缓冲液中。

在相同的测定体积中, 可用 CHO/hGLUR 细胞的膜制备物代替全  
 细胞。在每批的基础上测定膜制备物的最终蛋白浓度。

20

测定

通过在式 I 化合物存在下, 测定  $^{125}\text{I}$ -胰高血糖素结合的减少进行  
 胰高血糖素结合抑制的测定。如下将各种试剂在  $120\mu\text{L}$  测定缓冲液中  
 混合:

25



	化合物/ 溶媒	250 $\mu$ M 胰高血糖素	<sup>125</sup> I-胰高血 糖素	CHO/hGLU R 细胞
总结合	- - /5 $\mu$ l	- -	25 $\mu$ l	100 $\mu$ l
+ 化合物	5 $\mu$ l/ - -	- -	25 $\mu$ l	100 $\mu$ l
非特异性结合	- - /5 $\mu$ l	1 $\mu$ l	25 $\mu$ l	100 $\mu$ l

于 22 °C，将该混合物在振荡器上以 275rpm 振荡孵育 60 分钟。  
用 Innotech Harvester 或 Tomtec Harvester 将该化合物于预浸泡(0.5%聚  
乙基亚胺(polyethylimine)(PEI))的 GF/C 滤垫上过滤，用 20mM 冰冷的  
5 Tris 缓冲液(pH 7.8)洗涤四次。用  $\gamma$  - 闪烁计数器测定滤膜的放射活性。

以类似于上述测定 LPS 诱导的单核细胞释放 TNF- $\alpha$  的方法，通  
过用本领域技术人员熟知的方法测定 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和/或 IL-8 的浓度也  
可以证明本发明的化合物抑制 LPS 诱导的单核细胞释放 IL-1 $\beta$ 、IL-6  
和/或 IL-8 的能力。

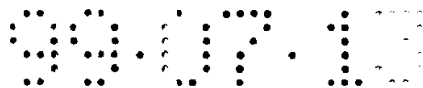
10

#### 环加氧酶酶活性测定

通过暴露于佛波酯分化的人单核细胞的白血病细胞系 THP-1 仅表  
达 COX-1；人骨肉瘤细胞系 143B 主要表达 COX-2。常规用补充 10%  
FBS 的 RPMI 完全培养基培养 THP-1 细胞，而用补充 10%胎牛血清的  
15 极限必需培养基(MEM-10%FBS)培养人骨肉瘤细胞(HOSC)；所有细胞  
孵育均于 37 °C 在含有 5%二氧化碳的湿化环境中进行。

#### COX-1 测定

制备 THP-1 细胞进行 COX-1 测定时，使 THP-1 细胞生长至汇合  
20 成片，用含有 2% FBS 和 10mM 佛波醇 12-十四酸酯 13-乙酸酯(TPA)  
的 RPMI 分为 3 份(split 1:3)并在振荡器(以防止附着)上孵育 48 小时。  
沉淀细胞(并以  $2.5 \times 10^6$  细胞/毫升的浓度悬浮于 Hank's Buffered



Saline (HBS)中), 以  $5 \times 10^5$  细胞/毫升的密度接种于 96 孔培养板中。用 HBS 稀释受试化合物, 加至所需的终浓度, 并将细胞再孵育 4 小时。以 30mM 的终浓度加入花生四烯酸, 于 37 °C 将细胞孵育 20 分钟, 根据下述测定酶活性。

5

#### COX-2 测定

进行 COX-2 测定时, 将分会合的 HOSC 用胰蛋白酶消化, 以  $3 \times 10^6$  细胞/毫升悬浮于含有人 IL-1b 1ng/ml 的 MEM-FBS 中, 以每孔  $3 \times 10^4$  细胞的密度接种于 96 孔组织培养板中, 于振荡器上孵育 1 小时以均匀分布细胞, 随后再静态孵育 2 小时使细胞附着。然后将培养基更换为含有 2% FBS 和 1ng/ml 人 IL-1b 的 MEM (MEM-2% FBS), 并将细胞孵育 18 - 22 小时。将培养基换为 190ml MEM 后, 加入 10ml 用 HBS 稀释的受试化合物至所需的浓度, 将细胞孵育 4 小时。去除上清液, 并更换为含有 30mM 花生四烯酸的 MEM, 于 37 °C 将细胞孵育 20 分钟, 根据下述测定酶活性。

10

15

#### COX 活性测定

用花生四烯酸孵育后, 通过加入 1N HCl 终止反应, 随后用 1N NaOH 中和并离心沉淀细胞碎片。通过采用得自商业的 ELISA(试剂盒) (Neogen #404110)测定 PGE<sub>2</sub> 的浓度, 测定 HOSC 和 THP-1 细胞上清液中环加氧酶的酶活性。用 PGE<sub>2</sub> 的标准曲线进行校准, 并将商业可获得的 COX-1 和 COX-2 抑制剂作为标准对照。

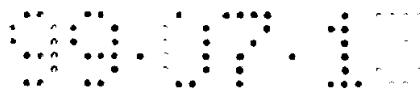
20

下列化合物在环加氧酶测定中显示活性, 它们的 IC<sub>50</sub> 值为 20μM 或更小: 6-(6'-氨基-1'-氧代-己氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-25-吡啶和 6-(1'-氧代-2'-S-N-甲氨基-丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶。

25

下列化合物在环加氧酶测定中显示活性, 它们的 IC<sub>50</sub> 值为 5μM 或更小: 6-(3'-苯基-1'-氧代-2'-D,L-氨基丙氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯





基)-7-氮杂-吡啶、6-(甲基磺酰氨基)-3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶和3-(4-吡啶基)-2-(4-氟苯基)-7-氮杂-吡啶。

5 本发明进一步涉及本发明的化合物在生产用于预防和治疗TNF- $\alpha$ 介导的急性或慢性疾病的药物中的用途。此外，本发明的药物可以用于治疗IL-1、IL-6和/或IL-8在其中起作用的疾病的药物生产中。而且，本发明的药物可以用于镇痛药物和治疗疼痛疾病如痛觉过敏的药物生产中。本发明的化合物也可以通过抑制人花生四烯酸/前列腺素通路的酶而用于预防前列腺素产生的药物的生产中。

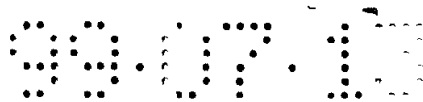
10 本发明也涉及包括本发明的化合物和药学上可接受的载体以及(如果需要)其它活性组分的药用组合物。可以通过适当的途径给予本发明的化合物，最好以适合该途径的药用组合物形式并且以所需治疗的有效量给予。本领域技术人员可以容易地确定阻止疾病发展或预防与该疾病相关的组织破坏所需的本发明化合物的治疗有效量。

15 所有本发明的化合物均可以用于预防和治疗TNF- $\alpha$ 介导的疾病。这些化合物也可以用于预防和治疗IL-1、IL-6和IL-8在其中起作用的疾病。本发明的化合物最好用于预防和治疗类风湿性关节炎；骨关节炎；类风湿性脊椎炎；痛风性关节炎；炎性肠疾病；成人呼吸窘迫综合征(ARDS)；牛皮癣；节段性回肠炎；过敏性鼻炎；溃疡性结肠炎；过敏症；接触性皮炎；哮喘；用于抗病毒治疗，包括那些对TNF- $\alpha$ 抑制敏感的病毒：HIV-1、HIV-2、HIV-3、巨细胞病毒(CMV)、流感病毒、腺病毒和疱疹病毒(包括HSV-1、HSV-2以及带状疱疹病毒)；(用于)肌肉退化；恶病质；Reiter氏综合征；II型糖尿病；骨吸收疾病；移植物抗宿主反应；缺血再灌注损伤；脑创伤；动脉粥样硬化症；阿尔茨海默氏病；多发性硬化病；脑型疟；败血症；脓毒性休克；中毒性休克综合征；感染引起的发烧或肌痛的治疗。

20

25

除抑制TNF- $\alpha$ 产生外，本发明的化合物也可以降低其它细胞因子的水平，这些细胞因子包括(但不限于)IL-1、IL-6或IL-8。将这些炎性细胞因子的高水平降低至基础水平或基础水平以下有利于多种疾病



的控制、减缓发作或可能改善多种疾病。

5 本发明提供治疗细胞因子水平升高的疾病的方法，该方法包括给予有效量的本发明的化合物。本发明的化合物可以用于人或其它哺乳动物的疾病预防和急性或慢性治疗中，这些疾病由哺乳动物细胞(包括但不限于单核细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞)过高或失控地产生 IL-1、IL-6、IL-8 和/和 TNF- $\alpha$  而恶化或介导。更优选本发明涉及降低需要的哺乳动物 TNF- $\alpha$  和/或 IL-1 水平的方法，该方法包括给予有效量的本发明的化合物或其药用组合物。此外，本发明涉及降低需哺乳动物 IL-6 和/或 IL-8 水平的方法，该方法包括给予有效量的本发明的  
10 化合物或其药用组合物。

因此，本发明的化合物或其药用组合物可以用于治疗或预防多种疾病，包括类风湿性关节炎、佩吉特氏病、骨质疏松、多发性骨髓瘤、葡萄膜炎、急性和慢性骨髓性白血病、胰腺 $\beta$ 细胞破坏、骨关节炎、  
15 类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎、炎性肠疾病、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、牛皮癣、节段性回肠炎、过敏性鼻炎、溃疡性结肠炎、过敏症、接触性皮炎、哮喘、肌肉退化、恶病质、Reiter 氏综合征、I 型和 II 型糖尿病、骨吸收疾病、移植物抗宿主反应、缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化症、脑创伤、阿尔茨海默氏病、中风、心肌梗塞、多发性硬化病、脑型疟、败血症、脓毒性休克、中毒性休克综合征，由于  
20 感染引起的发烧或肌痛。HIV-1、HIV-2、HIV-3、巨细胞病毒(CMV)、流感病毒、腺病毒、疱疹病毒(包括 HSV-1、HSV-2)以及带状疱疹，本发明的化合物和方法对所有这些对 TNF- $\alpha$  和/或 IL-1 抑制或胰高血糖素拮抗作用敏感的病毒均产生有利的作用。

25 本发明的化合物也具有镇痛性质，因此可以用于治疗疼痛疾病如用于 IL-1 过量产生的痛觉过敏。本发明的化合物也可以通过抑制人花生四烯酸/前列腺素通路的酶，包括环加氧酶(WO 96/03387，在此引入作参考)而阻止前列腺素的产生。

由于本发明的化合物具有降低 TNF- $\alpha$  和 IL-1 的浓度或抑制胰高



血糖素与其受体结合的能力，因此在与阻断这些作用有关的生理学研究中，它们也可被用作研究工具。

5 另一方面，本发明包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐在生产治疗由 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和/或 IL-8 介导的急性或慢性疾病(包括前述的那些疾病)的药物中的用途。

10 再一个方面，本发明提供药用组合物，它包括降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和/或 IL-8 有效量和/或降低血浆葡萄糖水平有效量的本发明的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂以及(如果需要)其它活性组分。可以通过适当的途径给予本发明的化合物，最好以适合该途径的药用组合物形式并且以所需治疗的有效量给予。本领域技术人员可以应用标准方法容易地确定阻止疾病发展或预防与该疾病相关的组织破坏所需的本发明化合物的治疗有效量。

15 在治疗 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 介导的疾病和/或高血糖时，可以经口、胃肠外、吸入喷雾、直肠或局部以单位剂型给予本发明的化合物，这些单位剂型含有常规的药学上可接受的载体、辅助剂和溶媒。在此所用术语胃肠外包括皮下、静脉、肌内、胸骨内、输注技术或腹膜内。

20 在预防或治疗疾病时，可以经口、胃肠外、吸入喷雾、直肠或局部以单位剂型给予本发明的化合物，这些单位剂型含有常规的药学上可接受的载体、辅助剂和溶媒。在此所用术语胃肠外包括皮下、静脉、肌内、胸骨内、输注技术或腹膜内。

可以与载体物质结合生产单位剂型的活性组分的量取决于治疗的宿主和具体的给药模式。

25 用本发明的化合物和/或本发明的组合物治疗疾病时的给药方案取决于多种因素，包括如疾病的类型，病人的年龄、体重、性别和健康状况，疾病的严重程度，给药途径，药理学考虑如使用的具体化合物的活性、效力、药代动力学和毒理学模式，是否使用释药系统以及是否将该化合物作为药物组合的一部分给予。因此给药方案可能变动

很大。所以对于在此公开的所有方法而言，可使用每公斤体重每天约 0.01mg-80mg、优选每公斤体重每天约 0.5mg-30mg，更优选每公斤体重每天约 1mg-15mg 的剂量水平。可以根据制药常规方法，对本发明的药用活性化合物进行加工以生产用于患者(包括人的哺乳动物)给药的药物。

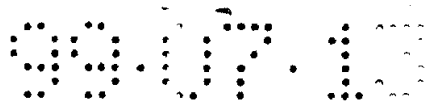
口服给药时，所述药用组合物可以为如胶囊剂、片剂、悬浮剂或液体的形式。优选以含有一定量的活性组分的单位剂型制备药用组合物。如可以含有约 1-250mg、优选约 25-150mg 活性组分。根据患者的状况和其它因素，人或其它哺乳动物的适当的日剂量可以在很大范围内变化。

也可以将本发明的化合物以与适当的载体包括生理盐水、葡聚糖或水的组合物形式注射给药。胃肠外每日剂量的给药方案为每公斤总体重约 0.1-约 80mg、优选每公斤体重约 0.5-约 30mg、更优选约 1mg-15mg。

根据已知的技术，用适当的分散剂或润湿剂以及悬浮剂，可以配制注射制剂如无菌可注射的水溶性或油性悬浮液。所述无菌注射制剂也可以为在非毒性胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液，如 1,3-丁二醇溶液。在可以使用的可接受的溶媒和溶剂中有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油常规可用作溶剂或悬浮介质。为此，可以使用任何温和的固定油，包括合成的一或二甘油酯。此外，脂肪酸如油酸也可以用于注射剂的制备中。

通过将所述药物与适当的非刺激性赋形剂如可可油和聚乙二醇混合，可以制备用于药物直肠给药的栓剂，它们在常温下为固体，但是在直肠温度为液体，因此在直肠中可以融化并释放药物。

本发明化合物的适当的局部剂量为 0.1mg-150mg，每日分 1 - 4 次、优选 2 或 3 次给药。局部给药时，活性组分可含有制剂重量的 0.001%-10% (w/w) 如 1%-2% (w/w)，尽管它可含有多至 10% (w/w)，但是优选不超过 5% (w/w)、更优选不超过制剂的 0.1%-1%。适合局部给



药的制剂包括适合渗入皮肤的液体或半液体制剂，如搽剂、洗剂、膏剂、霜剂或糊剂以及适合眼、耳或鼻给药的滴剂。

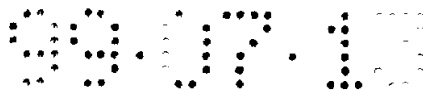
5 给药时，通常将本发明的化合物与一种或多种适合指定的给药途径的辅助剂混合。可以将所述化合物与下列物质混合并制成片剂或胶囊用于常规给药：乳糖、蔗糖、淀粉、链烷酸的纤维素酯、硬脂酸、滑石粉、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、阿拉伯胶、明胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇。或者，将本发明的化合物溶于盐水、水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、花生油、棉籽油、芝麻油、西黄蓍胶、苜蓿醇和/或各种缓冲液中。其它的辅助剂和  
10 给药方式是制药领域熟知的。所述载体或稀释剂包括延时材料，如单独的或与蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，或其它本领域熟知的材料。

可以以固体形式(包括颗粒剂、粉剂或栓剂)或以液体形式(如溶液、悬浮剂或乳剂)制备所述药用组合物。可以使这些药用组合物经历  
15 常规制药操作如灭菌和/或可含有常规辅助剂，如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等。

经口给药的固体剂型可包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，可以将所述活性组分与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。在常规实践中，此类剂型也可以包括除惰性稀释剂外的物质，如润滑剂像硬脂酸镁。如果为胶囊剂、片剂和丸剂，  
20 那么这些剂型也可以含有缓冲剂。也可以制备具有肠包衣的片剂和丸剂。

经口给药的液体剂型可以包括药学上可接受的乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆剂和酏剂，它们含有本领域通常使用的惰性稀释剂如水。此类组合物也可以含有辅助剂如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫  
25 味剂和芳香剂。

本发明的化合物可以具有一个或多个不对称碳原子，因此可以以旋光异构体形式以及外消旋物或非外消旋物混合物的形式存在。根据



常规方法如通过用旋光活性的酸或碱处理形成非对映异构体盐对外消旋混合物进行拆分，可以获得旋光异构体。适当的酸的实例为酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸，然后通过结晶分离非对映异构体的混合物，接着从这些盐中游离旋光活性的碱。分离旋光异构体的不同方法包括使用选择的最佳手性层析柱以使对映体的分离最大化。另一个方法包括通过使本发明的化合物与活化形式的旋光纯的酸或与旋光纯的异氰酸酯反应而合成共价的非对映异构体分子。通过常规的方法如层析、蒸馏、结晶或升华分离合成的非对映异构体，然后水解以释放对映体纯的化合物。用旋光活性的原料，同样可以获得旋光活性的本发明的化合物。这些异构体可以为游离酸、游离碱、酯或盐的形式。

可以使用衍生自无机酸或有机酸的盐形式的本发明的化合物。这些盐包括(但不限于): 乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚酸盐、磷酸甘油酯、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、肌酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和十一烷酸盐。而且含有碱性氮的基团可以用下列试剂季铵化: 低级烷基卤化物像甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物; 硫酸二烷基酯像硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯, 长链卤化物如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物; 芳烷基卤化物像苄基和苯乙基溴化物等。因此可以获得水或油溶性或分散产物。

可以用于形成药学上可接受的酸加成盐的酸的实例包括无机酸像盐酸、硫酸和磷酸以及有机酸像草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。



其它与碱金属或碱土金属形成的盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐或镁盐或者与有机碱形成的盐。

5 尽管本发明的化合物可以作为单独的活性药物给药，然而它们也可以与一种或多种其它药物组合使用。当作为组合给药时，可以将这些治疗药物配制成独立的组合物同时给药或不同时给药，或者可以作为单一组合物给予治疗药物。

上述仅仅说明本发明，而不用于将本发明限制于公开的化合物。对于本领域技术人员显而易见的修改和变化均包括在本发明的范围和宗旨中，而所述范围和宗旨在所附的权利要求书中定义。

10 从前面说明中，本领域技术人员可以容易地确定本发明的基本特征，并且在不偏离本发明宗旨和范围的情况下，可以对本发明作各种变化和修改以使其适用于各种用途和条件。